

Untersuchung zum Einfluss prognostischer Faktoren  
und therapeutischer Maßnahmen  
auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit Rezidiven  
von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

-

dargestellt am Krankengut der Chemnitzer Klinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
von 1984 – 2000

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl.-med. Annlie Mehlhorn  
geboren am 08.08.1950 in Zwickau

---

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. W. Zenk
2. PD Dr. S. Koscielny
3. Prof. Dr. K. Döring

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04. Dezember 2007

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	ii
Tabellenverzeichnis .....	iii
1    Einleitung.....	1
2    Literaturüberblick .....	2
2.1    Tumorentstehung .....	2
2.2    Metastasierung .....	4
2.3    Prognosefaktoren .....	8
2.4    Diagnostische Möglichkeiten.....	10
2.5    Chirurgische Therapie einschließlich Neck dissection .....	14
2.6    Strahlentherapie .....	18
2.7    Chemotherapie .....	22
2.8    Radiochemotherapie .....	24
2.9    Krankheitsverlauf.....	26
3    Material und Methoden.....	29
4    Ergebnisse.....	30
4.1    Geschlechtsverteilung .....	30
4.2    Altersverteilung.....	31
4.3    Patientenzahlen .....	33
4.4    Ablauf der Erkrankung .....	33
4.5    Stationäre Verweildauer.....	36
4.6    Zeitanalysen .....	37
4.7    Grading .....	37
4.8    TNM-Klassifikation.....	39
4.9    Knochenbeteiligung .....	42
4.10    Tumorlokalisation .....	44
4.11    Resektatrand.....	48
4.12    Neck dissection .....	49
4.13    Therapieverfahren .....	54
4.14    Diagnoseverfahren .....	56
5    Diskussion.....	57
5.1    Geschlechtsverteilung .....	57
5.2    Altersverteilung.....	58
5.3    Patientenzahlen .....	59
5.4    Ablauf der Erkrankung .....	59
5.5    Stationäre Verweildauer.....	60
5.6    Zeitanalysen .....	60
5.7    Grading .....	61
5.8    TNM-Klassifikation.....	62
5.9    Knochenbeteiligung .....	64
5.10    Tumorlokalisation und Rezidivierung .....	65
5.11    Resektatrand.....	67
5.12    Neck Dissection .....	68
5.13    Therapieverfahren .....	70
6    Zusammenfassung.....	73
7    Literaturverzeichnis .....	75

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2.1: Lymphknotenlevel nach Robbins et al. [73].....	6
Abbildung 4.1: Geschlechtsverteilung aller Patienten.....	31
Abbildung 4.2: Durchschnittsalter der Rezidivpatienten pro Jahr.....	32
Abbildung 4.3: Zahl aller Patienten sowie der Rezidivpatienten pro Jahr .....	33
Abbildung 4.4: Krankheitsverlauf bei Rezidivpatienten .....	34
Abbildung 4.5: Stationäre Verweildauer der Rezidivpatienten .....	36
Abbildung 4.6: Stationäre Verweildauer der Rezidivpatienten bei Erstbehandlung .....	36
Abbildung 4.7: Angaben zum Grading .....	38
Abbildung 4.8: Rezidivierungsart in Abhängigkeit vom Grading.....	38
Abbildung 4.9: Tumorgöße bei Rezidivpatienten .....	39
Abbildung 4.10: Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv .....	39
Abbildung 4.11: Gesamtüberlebenszeit.....	40
Abbildung 4.12: Krankheitsverlauf nach 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung .....	43
Abbildung 4.13: Tumorlokalisierung gesamt mit Rezidivrate.....	44
Abbildung 4.14: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung ohne Rezidiv .....	45
Abbildung 4.15: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung bei Rezidiv .....	45
Abbildung 4.16: Durchschnittliche Überlebenszeit.....	46
Abbildung 4.17: Krankheitsverlauf nach erstem Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektatrand. ....	48
Abbildung 4.18: Neck dissection homolateral und kontralateral bei Erstbehandlung.....	50
Abbildung 4.19: Tumorgöße bei N0-Hals von Patienten mit Neck dissection .....	51
Abbildung 4.20: Rezidivierungsarten in Abhängigkeit von der Neck dissection.....	52
Abbildung 4.21: Neck dissection homolateral und kontralateral bei erstem Rezidiv.....	53
Abbildung 5.1: Prozentualer Anteil der Rezidivpatienten.....	59
Abbildung 5.2: Grading in Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung.....	64

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 4.1: Geschlechtsverteilung .....	31
Tabelle 4.2: Durchschnittsalter der Patienten .....	32
Tabelle 4.3: Überlebenszeit der Rezidivpatienten ab Behandlungsbeginn.....	35
Tabelle 4.4: Prozentualer TN-Status präoperativ / postoperativ.....	40
Tabelle 4.5: Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und 1. Rezidiv in Abhängigkeit vom TN-Status .....	42
Tabelle 4.6: Zeitraum in Monaten von der Erstbehandlung bis zum ersten Rezidiv.....	46
Tabelle 4.7: Auswirkungen der Therapieformen auf den Verlauf der Erkrankung.....	56

# **1 Einleitung**

Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik, dem gestiegenen Verständnis für die biologischen Eigenschaften von Tumoren und den verbesserten Therapiemöglichkeiten ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit bösartigen Tumoren im Mundhöhlenbereich noch sehr ungünstig. Die Prognose konnte nur bei kleineren Tumorausdehnungen bzw. bei Erkennung von Frühformen des Krebses verbessert werden.

In den letzten Jahren ist die Zahl der Patienten mit Karzinomen im Mundbereich laut Statistik stark gestiegen. Das ist u. a. auf die vermehrte Einnahme von Genuss- und Suchtmitteln wie Alkohol und Tabak zurückzuführen. Auch eine fehlende bzw. mangelnde Mundhygiene, kariöse Zähne, insuffiziente Prothesen und Fehl- und Mangelernährung sind Wegbereiter für diese Tumoren. Es wird außerdem eine beruflich bedingte Schadstoffexposition diskutiert, die zur Krebsentstehung beiträgt. Das Risiko, an Krebs zu erkranken, hängt außerdem von genetisch bedingten Wirtsfaktoren ab.

Da bekannt ist, dass die Überlebensrate dieser Patienten nur wenig verbessert werden konnte, ist neben der weiteren Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen die Erforschung der Tumorgenome in den Vordergrund gerückt.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf von 90 Patienten, die ein oder mehrere Rezidive eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle erlitten haben.

Da das Auftreten eines Rezidivs ein Ausdruck des Versagens der vorangegangenen primären Therapie darstellt, steht der behandelnde Arzt vor der Aufgabe, ein überzeugendes und umfassendes therapeutisches Konzept und eine meist disziplinübergreifende Betreuung zu gestalten. Bei Entscheidungen gilt stets die Regel: So viel wie nötig, so wenig wie möglich. Bei allen therapeutischen Überlegungen sollte trotz der negativen Prognose quoad vitam wie bei der Behandlung des Primärtumors auch bei der Therapie des Rezidivs die kurative Intention zunächst im Vordergrund stehen.

Die Behandlung eines Rezidivs im Kopf-Hals-Bereich erfordert einen erfahrenen Therapeuten, welcher beurteilt, inwieweit eine chirurgische Therapie sinnvoll ist. In die Entscheidung fließen auch Faktoren wie z. B. Alter des Patienten, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und die Möglichkeit einer Rekonstruktion ein. Neben der chirurgischen Therapie muss die Möglichkeit einer Strahlen- bzw. Chemotherapie bzw. deren Kombination erwogen werden. Das Anliegen dieser Untersuchung ist es, die Auswirkung von prognostischen Faktoren und die Effizienz therapeutischer Maßnahmen auf den Verlauf der Erkrankung von Patienten mit Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aufzuzeigen.

## **2 Literaturüberblick**

Weltweit steigt die Zahl der Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [98]. Sie nehmen mit 8% den sechsten Platz in der Häufigkeit aller Malignome ein [92]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts haben sich im Zeitraum von 1970 bis heute die Zahlen fast verdreifacht [96]. Es erkrankten jährlich etwa doppelt so viele Menschen an diesen Tumoren wie daran sterben [122]. Auffallend ist, dass sich das Auftreten dieser Erkrankung zunehmend ins jüngere Alter verschiebt [118]. Es muss auch eine Zunahme der Sterblichkeit an Mund-Rachen-Krebs registriert werden [7]. In der Todesursachenstatistik von 2005 wurden in Deutschland 4819 Todesfälle durch bösartige Neuerkrankungen von Lippe, Mundhöhle und Rachen registriert, davon 3703 Männer und 1116 Frauen.

### **2.1 Tumorentstehung**

Etwa 90% der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Diese Karzinome gehen nicht nur von Organen aus, die normalerweise Plattenepithel enthalten, sondern kommen auch in Organen vor, die zwar kein Plattenepithel, dafür aber ein Epithel mit der Fähigkeit zur Plattenepithelmetaplasie enthalten. Karzinome dieser Art weisen ein typisches Zytokeratin-Zytoskelett auf und ahmen das verhornende Plattenepithel nach, was ihnen je nach Differenzierungsgrad auch in unterschiedlichem Maße gelingt. Bei den hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen ist die Fähigkeit zur Epithelreifung und damit zur Verhornung noch weitgehend erhalten. Wenig differenzierte Karzinome zeigen ein überwiegend diffuses Wachstum und haben die Fähigkeit, Horn zu bilden, verloren [112].

#### Exogene Faktoren

Bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Hauptrisikofaktoren sind dabei der Genuss von Alkohol und Tabak, die chronische Entzündungen und somit auf molekularbiologischer Ebene DNA-Veränderungen verursachen, was sich besonders beim Genuss beider Suchtmittel potenziert. Weiterhin verantwortlich zu machen sind fehlende Mundhygiene, kariöse Zähne, insuffiziente Prothesen und Fehl- und Mangelernährung [8, 10, 60, 62, 87, 118]. Auch wird eine beruflich bedingte Schadstoffexposition, welche besonders in westlichen Industrienationen auftritt, als Auslöser für Kopf-Hals-Krebse diskutiert. Die Quote wird hierbei auf 4-10% geschätzt. Als Schadstoffe werden Glasfaserstaub, Senfgas, Dieselpbenzinabgase, Formaldehyd, Farbenla-

cke, Lösungsmittel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe eingestuft [60]. Die letztgenannte Substanzklasse und Nitrosamine werden auch beim Rauchen als die kanzerogenen Substanzen des Tabaks angegeben, nicht in erster Linie das Nikotin [92].

### Genetische Faktoren

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, hängt aber nicht nur von exogenen Faktoren ab. Genetisch bedingte Wirtsfaktoren, wie Unterschiede in der DNA-Reparaturkapazität und enzymatisch kontrollierte Aktivierung und Inaktivierung von Karzinogenen, bestimmen die Krebsentstehung mit [60].

Ausgangspunkt für die Entstehung eines Tumors ist die irreversible Änderung im Erbgut. Tumorpromotoren stimulieren die betroffene Zelle im Organismus, die einen Wachstumsvorsprung gegenüber den Nachbarzellen erhält. In Experimenten wurde festgestellt, dass nur Veränderungen in solchen Genen Krebs auslösen können, die regulatorische Funktionen für Wachstum, Adhäsion und Differenzierung ausüben. Mutationen wie Deletion oder Punktmutation spielen bei der Tumorgenese eine Rolle, wobei das Protein durch veränderte Aminosäuresequenz in seiner Funktion geändert wird. Es wird dadurch abnorm oder hyperaktiv. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Integration einer von außen eingeschleusten DNA ins zelluläre Genom, was auch zu einer genetischen Änderung der Zelle führt. Diese Arten der Mutation sind in einer Vielzahl von biologisch und chemisch unterschiedlichen Proteinen nachgewiesen worden. Die zellulären Gene dieser Proteine werden als Proto-Onkogene bezeichnet, weil aus ihnen durch Mutation zelluläre Onkogene oder virale Onkogene entstehen. Deren Produkte, die Onkoproteine, sind an der Krebsentstehung beteiligt [98].

Ein einzelnes Onkoprotein kann eine Zelle nur dann in eine Krebszelle umwandeln, wenn diese schon genetische Änderungen aufweist. Mindestens ein weiteres Onkogen muss eingeschleust werden, um aus einer normalen Zelle einen soliden oder invasiven Tumor entstehen zu lassen. Es gibt genetische Barrieren oder Kontrollgene in der Zelle und im Organismus, deren eigene Funktion inaktiviert werden muss, so dass Krebs entsteht. Diese werden Tumor-Suppressorgene (TS-Gen) genannt. Der Verlust von TS-Genen scheint die Entstehung und Progression bestimmter Tumoren zu begünstigen. Die sequenzielle Abfolge von Onkogenaktivierung und TS-Gen-Verlust entscheidet über die Entwicklung eines Tumors. Die TS-Gene könnten eine wertvolle, noch unerschlossene Quelle für eine genetische Krebstherapie werden. Die Suche nach TS-Genen und die Aufklärung ihrer Rolle besonders bei Kopf-Hals-Tumoren scheint dringend angezeigt [98].



### Angiogenese

Ein Faktor für das Wachstum und die Proliferation maligner Tumoren über eine Größe von 3 mm<sup>3</sup> hinaus ist die Angiogenese, d. h. die Formation und Entwicklung neuer Blutgefäße. Die Gefäßneuentwicklung ist eine notwendige Grundlage für die Tumormetastasierung und das Wachstum der Metastasen im Zielorgan [125].

Der Tumorangiogenese kommt bei der Entwicklung der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle nur eine untergeordnete Rolle zu, könnte aber für die Klassifikation und die Prognose der Erkrankung wichtig sein. Der Nachweis der Bedeutung der Angiogenese für Wachstum, Proliferation und Metastasierung maligner Tumoren intensivierte die Suche nach potentiellen Inhibitoren dieses Prozesses. Es wurden schon mehr als 300 Angiogeneseinhibitoren beschrieben, die eventuell in der Zukunft zur Behandlung bösartiger Erkrankungen eingesetzt werden könnten. So wurde z. B. im Jahre 1999 mit einer Studie begonnen, die das Verhalten von rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren auf die Verabreichung von Thalidomid untersucht [125].

## **2.2 Metastasierung**

Der Prozess der Metastasierung, d. h. die Verschleppung neoplastischer Zellen an entfernte Lokalisationen mit anschließendem Wachstum, ist ein kaskadenartiger, selektiver Prozess, der für jeden Tumortyp prinzipiell gleichartig abläuft. Der erste Schritt der Metastasierung nach initialem Tumorwachstum ist die lokale Invasion in das Wirtsgewebe. Wenn das interstitielle Bindegewebe überbrückt ist, müssen die Zellen durch Intravasation in die Lymph- und/ oder Blutbahn gelangen, wo sie dissimulieren können. Für Kopf-Hals-Tumoren ist die interstitielle, lymphogene und hämatogene Dissemination von Bedeutung [119]. Die Metastasierung stellt im Ablauf der individuellen Tumorerkrankung häufig den letzten schicksalhaften Schritt dar.

Da die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine hohe lymphogene Metastasierungsfrequenz besitzen, ist es wichtig, die Lymphabflusswege in diesem Gebiet genau zu kennen, welche im Folgenden beschrieben werden.

### Lymphabflusssystem

Das Lymphabflusssystem wird in prälymphatische Bahnen („Saftlücken“), Lymphkapillaren, Lymphgefäße, Lymphknoten und terminale Lymphkollektoren unterteilt und hat ontogenetisch, anatomisch und klinisch eine enge Verbindung zum venösen System des Halses.

Das Vorkommen so genannter lymphatiko-venöser Verbindungen auch außerhalb der großen Venenwinkel ist belegt. Diese Systeme übernehmen gemeinsam die Filtration des interstitiellen Milieus [101].

Das zervikale Lymphgefäßsystem beginnt im Gewebe mit fingerförmigen Lymphsinus. Diese setzen sich in Präkollektoren fort. Beide Abschnitte werden als initiales Lymphgefäß bezeichnet. Auf die Präkollektoren folgen Kollektoren. Diese haben die Aufgabe, die Lymphe über die Lymphstämme, die in den Truncus lymphaticus dexter oder sinister münden, zu transportieren. Durch den Truncus strömen täglich ca. zwei Liter Lymphe [101].

Die wichtigste Aufgabe des Lymphsystems ist die Drainage des Interstitiums mit Rücktransport der Plasmaproteine in das Blutgefäßsystem. Außerdem werden Lipide, interstitielles Wasser, Leukozyten, Bakterien, Viren und unbelebte zellähnliche Teilchen gefiltert. Das Lymphsystem des Aerodigestivtraktes besteht im Kopf-Hals-Bereich aus Tonsillen, Lymphknoten, lymphatischem Gewebe der Schleimhäute und den Lymphgefäßen [121].

Der Waldeyer'sche Rachenring mit Rachenmandeln, Gaumen- und Zungengrundtonsillen, den beiden Seitensträngen und den Lymphfollikeln an der Rachenhinterwand bildet einen zirkulären Schutzring des Immunsystems. Die Lymphgefäße bilden das Verbindungsglied zwischen dem Waldeyer'schen Rachenring und den Lymphknoten des Halses. Im Hals befinden sich ca. 300 Lymphknoten, das sind rund ein Drittel aller Lymphknoten des Körpers. Die Lymphknoten spielen eine wichtige Rolle bei der Metastasierung. Die Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich zählen somit aufgrund des Lymphknotenreichtums dieser Region zu den prognostisch ungünstigsten Tumorerkrankungen. Lymphangiomatosis carcinomatosa und der Nachweis von Lymphknotenmetastasen verschlechtern die Prognose um etwa 50%. Wird eine extranodale Aussaat festgestellt, liegt die Überlebenschance bei ca. 10%.

Die lymphogene Metastasierungsfrequenz und -richtung wird von der Dichte der Lymphgefäße bestimmt. So metastasieren lymphgefäßreiche Schleimhautareale wie Naso- und Hypopharynx schneller. Bei der Zunge nimmt die Dichte des Lymphgefäßsystems von der subepithelialen Region zur Tiefe der Muskulatur ab. Im kompakten Knochen von Ober- und Unterkiefer existieren keine Lymphgefäße [121].

### Einteilung der Halslymphknoten

Die unter onkologischen Gesichtspunkten erarbeitete Klassifikation der zervikofazialen Lymphknoten gründet sich auf die Arbeiten von Lindberg aus dem Jahre 1972 [58]. Auf der Grundlage retrospektiver Analysen von 2044 Patienten unterteilte dieser als erster das

lymphonoduläre System anhand der bevorzugten Metastasierungsrichtungen der im Bereich der oberen Luft- und Speisewege lokalisierten Karzinome. Er verließ damit die bisher verwendete anatomisch korrelierte Gruppierung, die Rouvière 1932 erarbeitet hatte [75]. Lindberg schuf mit seinen Untersuchungen die Basis für das Verständnis der Metastasierungsrichtung. Im Laufe der Jahre wurde die Klassifikation der zervikofazialen Lymphknoten von Kopf-Hals-Chirurgen in New York weiter vereinfacht (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Shah et al. beschrieben im Jahre 1981 fünf Halslymphknotenregionen [82]. Die im Jahr 2000 von Robbins et al. vorgelegte Klassifikation unterscheidet die folgenden sechs Lymphknotengruppen [73].

Region 1: Lymphknoten des submentalen und submandibulären Dreiecks (Nodi lymphatici submentales und submandibulares)

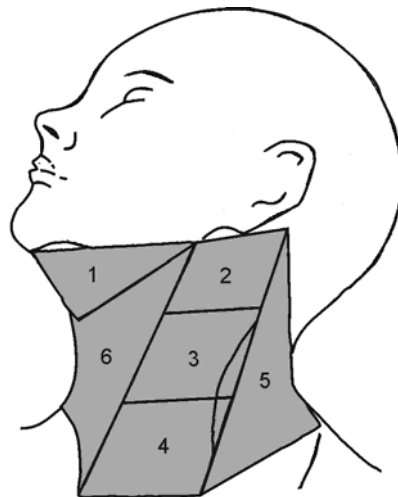
Region 2: kraniojugulärer Abschnitt

Region 3: mediojugolärer Abschnitt

Region 4: kaudojugolärer Abschnitt (Lymphknoten entlang der Vena jugularis interna – Nodi lymphatici profunda)

Region 5: Lymphknoten des hinteren Halsdreiecks (Nodi lymphatici superficiales und Nodi lymphatici supraclaviculares)

Region 6: prä- und paratracheale und prä- und paralaryngeale Lymphknoten



**Abbildung 2.1: Lymphknotenlevel nach Robbins et al. [73]**

Die lymphogene Metastasierung folgt in den meisten Fällen den physiologischen Lymphflussbahnen. Es wurden aber auch Halslymphknotenmetastasen in Regionen beobachtet, die für den jeweiligen Tumorsitz untypisch sind. Durch Entzündung, Strahlentherapie, chirurgi-

sche Eingriffe oder durch Tumorwachstum kann es zu Lymphgefäß- und Lymphknotenobliterationen kommen, die eine Änderung des Lymphabflusses bewirken [101].

#### Ausbreitungswege von Mundhöhlenkarzinomen [95]

Die Tumoren, die ihren Ursprung am Zahnfleisch nehmen, breiten sich entlang des Zahnhalteapparates in die Mandibula aus, Tumoren des Trigonom retromolare nehmen ihren Weg über die Raphe pterygopalatina in die kaudale Fossa infratemporalis.

Schleimhautkarzinome mit Ausgang am Mundvorhof breiten sich entlang des Musculus buccinator aus, befallen die subkutanen Wangenweichteile und gelangen schließlich ins Trigonom retromolare. Befallene Lymphknoten befinden sich im submandibulären Bereich.

Der Ausbreitungsweg von Zungentumoren der vorderen zwei Drittel erfolgt entlang der Zungenmuskulatur zum Hyoid, zur Spina mentalis, zum Processus styloideus und zum weichen Gaumen. Außerdem erfolgt eine submuköse Ausbreitung über den Mundboden, die Tonsillen und die Mandibula. Da die Zunge gut lymphatisch versorgt wird, sind bilaterale Lymphknotenmetastasen häufig. Bereits 30-40% der Patienten, bei denen T<sub>1</sub>- oder T<sub>2</sub>-Tumoren der Zunge diagnostiziert werden, haben Metastasen in Region 1 und 2.

95% der Tumoren der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome. Sie nehmen ihren Weg in die Muskulatur der Zunge, wachsen weiter in den Sublingual- und Submandibularraum und schließlich infiltrieren sie die Mandibula über das Periost. Bei Erstdiagnose bestehen hier Lymphknotenmetastasen in Region 1 und 2 bei 10% der Patienten mit T<sub>1</sub>-Tumoren.

Ebenfalls zum größten Teil Plattenepithelkarzinome sind die Tumoren des Gaumens, wobei sich die Mehrzahl an der oralen Seite befindet. Die Ausbreitung erfolgt zuerst in die Tonsillenregion und dann in den harten Gaumen. Es finden sich bei 8% der Patienten mit T<sub>1</sub>-Tumoren, jedoch bei 60% mit T<sub>4</sub>-Tumoren Lymphknotenmetastasen vor allem in Region 2, im weiteren Verlauf auch in 3 und 4.

Am Zungengrund liegen 25% der Oropharynxkarzinome. Sie gehen zu 90% aus Plattenepithel hervor und sind wenig differenziert. Aufgrund ihrer Lokalisation bleiben diese Tumoren lange Zeit unerkannt und werden in manchen Fällen erst durch das Vorhandensein großer zervikaler Lymphknoten entdeckt. Sie nehmen ihren Weg nach ventral in den Rest der Zunge, des Weiteren nach kaudal in die Valleculae, den Hypopharynx und den präepiglottischen Raum und außerdem nach kranial in den Gaumenbogen. Bis zu 75% der Patienten haben bereits bei der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen besonders in den Regionen 1-4, bei 30% muss eine bilaterale Ausbreitung registriert werden.

Die Tumoren der Oropharynxwand sind meist aggressiv und weisen einen geringen Differenzierungsgrad auf. Häufig sind Lymphknoten der Region 6 beidseits befallen. Die Tumoren zeichnen sich durch submuköses Wachstum entlang des Musculus constrictor pharyngis bis in den Epipharynx und an die Schädelbasis aus. Außerdem sind Zungengrund, Hypopharynx, Gefäßscheide und Parapharyngealraum befallen. Ein Ösophaguskarzinom findet sich bei 15-25% dieser Patienten als zweiter Tumor.

## **2.3 Prognosefaktoren**

Im Folgenden wird auf Prognosefaktoren und ihre Bewertung eingegangen. „Ein Prognosefaktor ist eine Variable, die unabhängig von anderen den Krankheitsverlauf beeinflusst“ [92, S. 503].

Es wird zwischen patientenabhängigen (Alter, Geschlecht, Immunstatus, Begleiterkrankungen), therapieabhängigen (chirurgische Therapie, Strahlen- und Chemotherapie) und tumorabhängigen (anatomische Ausbreitung, histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Proliferationsverhalten) Faktoren unterschieden [92].

### TNM-Klassifikation

Die Ausbreitung der Karzinome, wie sie in der UICC-TNM-Klassifikation erfasst wird, und die Lokalisation des Primärtumors gelten als Faktoren, deren Bedeutung für die Prognose bei Kopf-Hals-Tumoren gesichert ist [92].

Die Prognose des Patienten hängt entscheidend vom Lymphknotenstatus ab. Sind Lymphknotenmetastasen vorhanden, reduziert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren auf 50%. Weitere wichtige Faktoren sind die extranodale Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen, die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die nodale Fixation [92].

### Histologischer Differenzierungsgrad

Als wahrscheinlicher prognostischer Faktor gilt der histologische Differenzierungsgrad. Hochdifferenzierte Tumoren sind in der Regel niedrig maligne (Grad 1), wenig bis undifferenzierte hochmaligne (Grad 3) [23]. In einer Studie von Remmert et al. konnte festgestellt werden, dass der Differenzierungsgrad die Metastasierungsrate signifikant beeinflusst. Mit Abnahme der Differenzierung der Plattenepithelkarzinome steigt die Inzidenz von Metastasen. Gut differenzierte Karzinome setzen scheinbar nie kontralaterale oder über 6 cm große Metastasen [70]. Das Differenzierungsspektrum vieler Tumoren kann von Fall zu Fall vari-

ieren. Bei inhomogener Differenzierung ist das Areal mit der geringsten Differenzierung für ein Grading ausschlaggebend. Das histologische Grading erfordert Sorgfalt und Erfahrung [23].

#### Beschaffenheit der Resektatränder

Die Residualtumor-Klassifikation wird ebenfalls als gesicherter Faktor angegeben [8].

Verschiedene Studien belegen, dass Patienten mit tumorpositiven Resektaträndern eine deutlich schlechtere Prognose haben als solche mit R<sub>0</sub> [88, 93]. Schnellschnitte während der Operation garantieren keine 100%ige Sicherheit, können aber die Möglichkeit der inkompletten Resektion deutlich reduzieren [93].

#### Tumervolumetrie

Als weiterer Prognosefaktor wurde die Bedeutung der Tumervolumetrie untersucht. Dabei werden CT-Bilder mittels Digitalisierung der Tumorkonturen bearbeitet, um das Tumorumfassen und das Volumen der Lymphknotenmetastasen berechnen zu können. Das prätherapeutische Tumorumfassen war negativ mit dem Überleben assoziiert, die prozentuale Abnahme des Tumorumfassens unter Strahlentherapie wirkte sich positiv auf die Überlebenschance aus [54].

#### Genetische Marker

Die Bedeutung von Prognosefaktoren wie Apoptose, Zellzyklusregeneration, Virusinfektionen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorenrezeptoren, Hypoxie, Proteasen, Zell-Zell-Kontakten, Zell-Matrix-Kontakten und Chromosomenaberrationen wird kontrovers diskutiert. Keiner dieser Faktoren ist zum heutigen Zeitpunkt als universeller und alleiniger Prognosemarker für Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals einzusetzen [80]. Derzeit ist das Squamous Cell Carcinoma Antigen Marker der Wahl bei Kopf-Hals-Karzinomen. In Verbindung mit dem Carcinoembryonalen Antigen lässt sich die Aussagekraft bei der Erkennung von Primärtumoren und Rezidiven noch steigern.

Der Antikörpernachweis gegen das Tumorsuppressorgen p53 wird unterschiedlich beurteilt. Einige Autoren sehen die Persistenz oder das Neuauftreten unter Therapie als Anlass, die gewählte Therapiestrategie zu überprüfen bzw. den Patienten engmaschig zu kontrollieren [41]. Andere erkennen keine Korrelation zu klinischen Parametern und zur Prognose [87].

Die Einbeziehung der im letzten Abschnitt genannten Prognosefaktoren ist sehr aufwendig und teuer. Um sie routinemäßig in der klinischen Praxis einzusetzen zu können, müsste ihre

eigenständige, von anderen Parametern unabhängige Relevanz in vergleichbaren Studien nachgewiesen werden [23].

Prognostische Faktoren sind in der klinischen Praxis wichtig für das Verständnis und für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs für den einzelnen Patienten. Sie sollen die Auswahl adäquater Therapiemodalitäten ermöglichen und eine Erklärung für Variationen in den Therapieergebnissen geben [39]. Doch trotz der verschiedensten Einordnungsmöglichkeiten ist das biologische Verhalten von Kopf-Hals-Tumoren sehr unterschiedlich, auch bei gleichen Tumorstadien und gleicher Histologie [65].

## **2.4 Diagnostische Möglichkeiten**

Die auszuwählenden diagnostischen Verfahren vor Behandlungsbeginn müssen für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Sie sind abhängig von der Tumorlokalisation und dem bisherigen Krankheitsverlauf.

### Klinische Untersuchung

Wichtig ist die gründliche klinische Untersuchung mit der Palpation des Halses gleichzeitig auf beiden Seiten. Vergrößerte Halslymphknoten sind erst ab einer Größe von ca. 1 cm sicher tastbar. Durch eventuell schon durchgeführte chirurgische und strahlentherapeutische Vorbehandlungen mit Narbenbildung und Fibrosierung ist die palpatorische Untersuchung häufig erschwert, ebenso bei einem noch vorhandenen Lymphödem [108].

### Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchung hat ihren Stellenwert besonders in der Beurteilung befallener zervikaler Lymphknoten [95]. Allerdings zeigen postoperativ aufgearbeitete Weichteilpräparate, dass über die Hälfte der Lymphknotenmetastasen sonographisch nicht erkannt wurde [18]. Manni weist ebenfalls auf positive Schnellschnittbefunde in präoperativ als metastasenfrei befundeten Halssitus hin [61]. Für die Evaluation des Primärtumors hat sich diese Ultraschalluntersuchung nicht durchgesetzt [95].

Scheer et al. [78] konnten in ihrer Untersuchung allerdings beweisen, dass der Einsatz der Endosonographie besonders bei lokal begrenzten Tumoren der Zunge, der Wange und des Mundbodens sinnvoll ist. Die mit dieser Methode feststellbare Tumordicke hatte einen Einfluss auf den Befall von zervikalen Lymphknoten und die Überlebenszeit der Patienten. Auch Hell [127] sagt aus, dass mit der Ultraschalluntersuchung sowohl der Primärtumor als

auch die Lymphknotensituation beurteilt werden kann. Er weist darauf hin, dass diese Untersuchung kostengünstig und leicht wiederholbar ist.

Die Ultraschalluntersuchung ist allerdings an einen erfahrenen Untersucher gekoppelt und sehr zeitintensiv.

Es erfolgten Versuche, das sonomorphologische Lymphknotenstaging bei Kopf-Hals-Karzinomen zu automatisieren. Dabei wurden Sonogramme der Halsregion von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom mit Hilfe eines Video-Bildanalysesystems halb- und vollautomatisch und durch interaktive Messungen ausgewertet. Die vollautomatische Sonomorphometrie gelang nicht. Die Qualität der halbautomatischen oder interaktiven Bildanalyse hing in großem Maße von der Einzeichnung der Lymphknotengrenzen ab. Das Bildanalysegerät konnte die Defizite eines unerfahrenen Untersuchers nicht ausgleichen [35].

#### Farbkodierte Duplexsonographie

Eine Verbesserung im Vergleich zur B-Scan-Ultraschalluntersuchung bringt die farbkodierte Duplexsonographie für die Darstellung von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen. Diese Methode verbessert insbesondere durch die Darstellung sehr kleiner intratumoraler Gefäße und der Tumorrandgefäße die Abgrenzung der Tumoren von ihrer Nachbarschaft. Ebenso wird durch das Sichtbarmachen von irregulären zentralen Lymphknotengefäßen das Staging für Lymphknotenmetastasen verbessert [57]. Es können Gefäße bis zu einem Durchmesser von 0,3 mm nachgewiesen werden. Die metastatisch befallenen Lymphknoten unterscheiden sich in dieser Untersuchung von entzündlich veränderten oder unauffälligen Lymphknoten. Die farbkodierte Duplexsonografie gibt eine wesentliche Hilfe für die Operationsplanung [91].

#### Computertomographie

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik von Tumoren bietet die Computertomographie (CT), meist als Spiral-CT eingesetzt. Sie wird zur Beurteilung des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten während der i. v. Applikation von Kontrastmittel axial und koronar durchgeführt. Die Schichtdicke sollte 4 mm nicht überschreiten. Primärtumoren imponieren als weichteildichte Raumforderungen, welche Kontrastmittel aufnehmen können. Hierbei kann es problematisch sein, lymphatische Gewebe, Muskulatur und Tumor voneinander abzugrenzen. Eine besondere Bedeutung kommt der Darstellung von Mittellinienüberschreitung oder dem Nachweis von Knocheninfiltrationen zu [95]. Konventionelle



Röntgenaufnahmen ermöglichen eine gute Beurteilung des Knochens, es sind aber nur beschränkte Aussagen zu Weichteilveränderungen möglich [117].

In der CT werden ca. 20% der Tumoren der oberen Luft- und Speisewege nicht erkannt, 10% werden unterschätzt [95].

### Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erweist sich für die Diagnostik von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich als besonders aussagekräftig durch die dreidimensionalen Abbildungseigenschaften, die hohe Weichteilkontrastauflösung und die gute Darstellung von vaskulären und neurogenen Strukturen. Es kommen standardisierte Untersuchungsmethoden mit Kopf-Hals-Spulen, Oberflächenspulen und Spulen vom Helmholtz-Typ zur Anwendung. Es sollte nativ und nach Anwendung eines intravenös verabreichten Kontrastmittels untersucht werden. Da die Kooperation der Patienten häufig mangelhaft ist, erweist sich die Anwendung schneller Turbospinechosequenzen als vorteilhaft [85].

Die MRT eignet sich ebenfalls zur Beurteilung von Lymphknoten während einer Radiochemotherapie. Dabei kann die  $T_1$ -Relaxationszeit befallener Lymphknoten gemessen werden. Diese Methode gehört jedoch noch nicht zur klinischen Routine [86].

### Nuklearmedizinische Untersuchung

Für weitere Fragestellungen bei der Diagnostik und im Rahmen der Tumor-Nachsorge kann die Nuklearmedizin eingesetzt werden. Bei dieser diagnostischen Methode geht es nicht in erster Linie um das Aufspüren der Mitbeteiligung des Knochens am Tumorgeschehen, sondern um das Erkennen von Fernmetastasen. Die routinemäßige Anwendung der Ganzkörper-Skelettszintigrafie erscheint im Rahmen des Primär-Staging nicht sinnvoll, in der Tumornachsorge sollte diese Untersuchung jedoch angewendet werden [67]. Youssefzadeh et al. propagieren die Metastasensuche mittels Knochenscan bei Tumoren ab  $T_2$ - $T_3$ , vorher wird eine hämatogene Aussaat als ungewöhnlich angesehen [94].

Das Prinzip von nuklearmedizinischen Untersuchungen beruht auf der radioaktiven Markierung von Stoffen, wodurch physiologische oder pathophysiologische Vorgänge im Körper abgebildet werden können.

Bei der SPECT-Knochenszintigrafie werden intravenös applizierte  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Diphosphonate eingesetzt. Für die Anreicherung im Knochen sind z. B. der regionale Blutfluss oder regionale Umbauvorgänge verantwortlich. Für die ossäre Tumorerkrankung bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist die Aussage der Untersuchung oft eingeschränkt, weil

die betroffenen Patienten aufgrund mangelnder Mundhygiene eine hohe Rate an fortgeschrittener Paradontitis aufweisen und es hierdurch ebenfalls zur vermehrten Anreicherung des Radiopharmakons im Knochen kommt [95].

Für eine weitere Untersuchung, die Positionen-Emissions-Tomografie (PET), werden Radioisotope von Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenstoff oder Fluor appliziert. Die gebräuchlichste Substanz ist Fluor-18, die mit Desoxyglukose verbunden wird. Mit diesem Verfahren wird die Stoffwechselaktivität mit einer Kamera aufgenommen und beurteilt. Die Bildauflösung ist allerdings gering. Deshalb kann die PET mit CT- und MRT-Bildern kombiniert werden, um klare Aussagen zu gewinnen. Sie bringt bei der Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv Vorteile gegenüber dem herkömmlichen CT und MRT [17, 95, 107].

Es gab Untersuchungen zum Auffinden fraglicher Unterkieferinfiltrationen durch Plattenepithelkarzinome mit computergestützter 3D-<sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT-Rekonstruktion und <sup>18</sup>F-Fluorid-PET-Untersuchungen. Diese sehr teuren und zeitlich aufwendigen Verfahren brachten keinen Vorteil gegenüber herkömmlichen Methoden in der Diagnostik [79].

### Gewebeuntersuchungen

Durch die Abstrichzytologie mittels Bürste können alle Schichten bis zur Basalmembran erfasst werden. Sie eignet sich zur Untersuchung aller oberflächlichen Veränderungen. Die Verbindung von Bürstenbiopsie und Auswertung mittels Computerprogrammen ist einer der aussagefähigsten und genauesten Früherkennungstests unter den nicht invasiven Maßnahmen. Diese Untersuchung kann bei unklaren Befunden der Excision vorgeschaltet werden [126]

Als invasive diagnostische Maßnahme hat die Probeexcision entscheidende Bedeutung. Sie gestattet am zuverlässigsten die Diagnose am histologischen Bild. Ebenso muss die Feinnadelbiopsie zur Bestimmung der Artdiagnose des Tumors erwähnt werden. Die Feinnadelaspirationsbiopsie ist eine sichere, rasche und kostengünstige Methode, um neoplastisches von nicht neoplastischem Gewebe zu unterscheiden. Es können sowohl Zellen (Feinnadelaspirationszytologie) als auch kleine Gewebsblöcke (Feinnadelstanzbiopsie) gewonnen werden. Diese Methode hat in den Händen eines erfahrenen Untersuchers eine Sensitivität von 86-100% und eine Spezifität von 85-96%. Der Eingriff empfiehlt sich unter sonografischer Kontrolle [106].

Bei allen diagnostischen Maßnahmen müssen neben den Kosten auch die sich daraus ergebenden Konsequenzen bedacht werden. Eine Untersuchung ist nur dann sinnvoll, wenn sie einen Einfluss auf das therapeutische Handeln oder das Leben des Patienten hat. Ist der Pa-

tient inoperabel, austherapiert oder lehnt eine weitere Behandlung ab, dann ist die Diagnostik Selbstzweck.

## **2.5 Chirurgische Therapie einschließlich Neck dissection**

Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt werden oft in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sich erst dann Beeinträchtigungen der Atmung, des Schluckens, des Sprechens und Schmerzen bemerkbar machen. Viele Tumoren werden nach Auftreten von Halslymphknotenmetastasen entdeckt. Um dem Patienten eine Heilung zu ermöglichen, ist die chirurgische Entfernung des Tumors die Methode der ersten Wahl. In jüngster Zeit gewinnen immer mehr minimal invasive Methoden an Bedeutung, wenn es die Tumorausdehnung erlaubt. Bei ausgedehnten Tumoren kommen jedoch häufig konventionelle Tumorentfernungen in Betracht. Der Zugangsweg kann je nach Tumorlokalisation transoral oder von außen sein [9].

Hier erfolgt ein Überblick über die Entwicklung der Therapie bei Tumoren im Mundhöhlenbereich:

40er Jahre: Einführung radikalchirurgischer Blockoperationen

50er Jahre: radiologisch-chirurgische Kombinationsbehandlung

60er Jahre: Entwicklung der rekonstruktiven Chirurgie

70er Jahre: Einführung der zytostatischen Therapie

80er Jahre: Erarbeitung von Methoden zur Kontrolle der Therapieeffizienz

90er Jahre: breite Einführung mikrochirurgischer Lappenplastiken zur Wiederherstellung von Struktur und Funktion

Ab Mitte der 80er Jahre war eine deutliche Tendenz zu einer im Gegensatz zur radikalen mehr konservativ ausgerichteten Therapie mit folgenden Charakteristika zu verzeichnen:

1. stadiengerechte Therapie
2. funktionserhaltende Therapie
3. in Einzelfällen Verzicht auf das Blockprinzip und die elektive Neck dissection.
4. Verzicht auf ultraradikale Eingriffe, da diese zu keiner wesentlich verbesserten Überlebenschance führen [120].

### Radikalität der chirurgischen Eingriffe

Die Entscheidung zu einem weniger radikalen Vorgehen erfordert vom Therapeuten ein großes Maß an Wissen, Verantwortung und Können. Eine kontrollierte Radikalität kann

durch intraoperative Schnellschnitthistologie zur Sicherung von R<sub>0</sub>-Rändern verantwortet werden [24]. Wolfensberger [93] weist darauf hin, dass unbedingt tumorfreie Resektatränder angestrebt werden müssen, da die ungünstige Auswirkung von positiven Resektaträndern auch durch nachfolgende Radiotherapie nicht ausgeglichen werden kann, denn die Tumorreste liegen nach Abheilung vor allem im hypoxischen Narbengewebe und sind deshalb weniger strahlensensibel. Auch Kovacs hebt hervor, dass eine R<sub>0</sub>-Resektion trotz der Möglichkeit der adjuvanten Therapie oder der Nachresektion unverzichtbar ist. Bier betont ebenfalls, dass eine radikale Entfernung des Primärtumors bei der Erstoperation angestrebt werden muss, da die Operation von Rezidivtumoren meist schwieriger und im Ergebnis prognostisch ungünstiger ist [24].

Bei Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle überlebt ca. die Hälfte der Patienten das erste Jahr nach Diagnosestellung des Rezidivs nicht. Doch auch bei der Behandlung des Rezidivs sollte ein Versuch der Heilung unternommen werden. Die Indikation zu radikal chirurgischen Eingriffen muss jedoch kritisch abgewogen werden. Durch die Veränderung von allgemeinen und lokalen Begleitumständen gestaltet sich die chirurgische Therapie eines Rezidivtumors schwieriger als die Primärbehandlung. Der Allgemeinzustand von Patienten mit Rezidiven ist oft durch erschwerte Nahrungsaufnahme mit nachfolgendem Flüssigkeits- und Kaloriendefizit verschlechtert. Deshalb sind Maßnahmen einer erneuten invasiven Tumorbehandlung in vielen Fällen eingeschränkt. Das gilt besonders bei Frührezidiven, die oft bei Patienten auftreten, bei denen schon ausgedehnte Resektionen großer Primärtumoren durchgeführt wurden. Erfolgte im Rahmen einer Erstbehandlung eine Radio- oder Radiochemotherapie als adjuvante Maßnahme, so muss mit einer Schädigung der Weichteilgewebe und des darunterliegenden Knochens durch die Bestrahlung gerechnet werden. Bei erneuten Eingriffen kann es vermehrt zu Wundheilungsstörungen kommen. Ausgeprägte Vernarbungen erschweren die Einhaltung des Sicherheitsabstandes zum Tumor im gesunden Gewebe [115].

### Rekonstruktion

Bei der Operation ausgedehnter Tumoren verbleiben oft große Defekte, die zu erheblichen funktionellen und kosmetischen Beeinträchtigungen führen. Die Wiederherstellung nach diesen Eingriffen wird vor allem mit lokalen und regionalen gestielten Lappenplastiken bewerkstelligt. Bei entsprechender Indikation ist der mikrovasculär reanastomosierte Gewebetransfer ein ideales Verfahren. Heute steht eine Vielzahl mikrochirurgischer Gewebetransplantate zur Verfügung, wobei sich besonders der fasziokutane Unterarmplatten, der Ober-

armlappen, Latissimus-dorsi-Lappen, der myokutane Sternokleidomastoideus-Lappen sowie das osteomyocutane Beckenkammtransplantat, das Fibulatransplantat und das Skapulatransplantat bewährt haben. Gegebenenfalls kommt das Jejunumtransplantat zum Einsatz. Eine solche Rekonstruktion darf nicht mit einer hohen Morbidität im Entnahmegebiet des Transplantates einhergehen [9].

Neue Möglichkeiten der knöchernen Wiederherstellungschirurgie eröffnete die gentechnologische Herstellung von induktiven Knochenwachstumsfaktoren (bone morphogenetic proteins) [71].

### Laserchirurgie

Neben der konventionellen Chirurgie findet die Laserchirurgie in der Tumorbehandlung Anwendung. Als Vorteil der Laserchirurgie wird diskutiert, dass lymphogene Metastasen reduziert werden könnten, da die Aussaat von Tumorzellen durch die Hitzeeinwirkung bei der Operation vermindert oder vermieden wird. Die Lasertherapie kann sicher und wiederholt eingesetzt werden [66].

### Einteilung der Neck dissections

Neben der Operation des Primärtumors wurden Methoden zur Operation des Halses erarbeitet, da die lymphogene Metastasierung in der Regel bestimmten Wegen folgt. Crile war 1906 der erste Chirurg, der neben der Operation des Primärtumors die **radikale Neck dissection** durchführte. Das bedeutet die Entfernung aller tumorseitigen Halslymphknoten sowie des Muskulus sternocleidomastoideus, der Vena jugularis interna und des Nervus accessorius [70]. Diese Form der Neck dissection gilt auch heute noch als Therapie der Wahl, wenn fixierte Halslymphknoten vorhanden sind und das umgebende Gewebe infiltriert sein kann. Besteht kein Hinweis auf Fixation der Lymphknoten, ist die Anwendung der radikalen Neck dissection unter Kritik geraten. Auch bei dieser radikalen Methode kann eine vollständige Entfernung aller Lymphabflussstrecken aus der Mundhöhle nicht erreicht werden. Die Opferung der Nachbarstrukturen führt beim Patienten zu vielen funktionellen Einschränkungen [103].

Suarez stellte 1962 das Prinzip **der modifizierten radikalen Neck dissection** oder **funktionellen Neck dissection** auf. Hierbei werden die Lymphknotenmetastasen radikal entfernt, Muskulatur, Nervus accessorius und Vena jugularis interna werden geschont, wenn sie nicht infiltriert sind [in 70].

Auf die von Lindberg 1972 beschriebene lokalisationsspezifische Metastasierungsausrichtung von Kopf-Hals-Tumoren bezogen, wurde das Konzept der **selektiven Neck dissection**

entwickelt. Hierbei erfolgt nur eine Entfernung von Lymphknotenstationen, die von Metastasen bevorzugt werden. Nichtlymphatischen Strukturen werden geschont, wenn sie nicht infiltriert sind [58].

Eine weitere Einteilung der selektiven Neck dissection kann in Abhängigkeit der resezierten Regionen getroffen werden.

Region:        1,2,3 = supraomohyoidale selektive Neck dissection  
                  2,3,4,5 = posterolaterale selektive Neck dissection  
                  2,3,4 = laterale selektive Neck dissection  
                  6 = anteriore selektive Neck dissection

Die Entfernung weiterer Lymphknotengruppen und weiterer nichtlymphatischer Strukturen über das Ausmaß der radikalen Neck dissection hinaus wird **erweiterte radikale Neck dissection** genannt [70].

Die selektive Neck dissection sollte bei den Patienten durchgeführt werden, bei denen klinisch keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden konnten, aber das Risiko für das Vorliegen okkult Metastasen 20% und mehr beträgt. Dieses Risiko setzt sich u. a. aus Lokalisation, Eindringtiefe und Größe des Tumors zusammen [89]. Besonders eine Eindringtiefe des Tumors von mehr als 4 mm war signifikant mit Metastasenbildung assoziiert [55]. Sind Lymphknotenmetastasen vorhanden, ist die Behandlungsrichtlinie eindeutiger als bei der Therapie des N<sub>0</sub>-Halses, worüber es kontroverse Diskussionen gibt [89].

### Behandlung des N<sub>0</sub>-Halses

Bei der Durchführung einer Neck-dissection am N<sub>0</sub>-Hals können zwei verschiedene Zielsetzungen verfolgt werden:

1. kurative Intention
2. operatives Staging-Verfahren mit postoperativer Strahlentherapie beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen.

Eine ausschließlich abwartende Haltung beim N<sub>0</sub>-Hals birgt das Risiko eines unerwartet raschen Metastasenwachstums. Eine klassische radikale Neck dissection kann beim N<sub>0</sub>-Hals ebenfalls nicht befürwortet werden [87, 89]. Kainz/Bier [103] stellen ebenfalls fest, dass es kein allgemein akzeptiertes Konzept für die Behandlung des N<sub>0</sub>-Halses gibt. Eine Vorgehensweise ist die prophylaktische konservative Neck dissection. Wird keine Neck dissection durchgeführt, müssen sich engmaschige postoperative Kontrollen im Sinne eines „wait and see“ anschließen.

In einigen Studien konnte bewiesen werden, dass sich beim klinisch negativen Hals nach selektiver Neck dissection okkulte Metastasen und auch eine extrakapsuläre Aussaat fanden [2, 38, 64]. Selektive Neck dissection bewirkte ein durchschnittlich besseres Outcome von Patienten mit N<sub>0</sub>-Hals [21, 52, 64].

Besonders bei Zungengrundkarzinomen ist eine selektive Neck dissection bei klinisch negativem Hals anzuraten, da hier häufig präoperativ nicht erkannte Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Wird zur Behandlung des Primärtumors der Hals als Zugangsweg gewählt, sollte die selektive Neck dissection im Zuge der Operation zusätzlich durchgeführt werden.

Brehmer/Laubert [99] stellen heraus, dass die Lymphknoten Schranken der Tumorausbreitung darstellen. Durch die Entfernung nicht befallener regionärer Lymphknoten ist eine Metastasierung auf unkontrollierten Bahnen möglich.

Auch Gallo et al. [30] konnte in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die Überlebensrate von Patienten mit selektiver Neck dissection nicht besser war als bei Patienten, die eine Neck dissection erhielten, nachdem Halslymphknoten klinisch manifest wurden.

#### Vorgehen bei fixierten Halslymphknoten und Lymphknotenmetastasen

Das chirurgische Eingreifen bei fixierten Halslymphknotenmetastasen führt nur selten zu einer Heilung. Deshalb muss der Chirurg abwägen, ob die Therapie zu einer Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten führen kann. Treten Lymphknotenmetastasen nach Neck dissection bzw. nach Bestrahlung auf, sollten sie nur operativ entfernt werden, wenn es noch möglich ist. Die Prognose ist aber deutlich schlechter als die bei Entfernung im Rahmen der Primärtherapie [99]. Beim Auftreten von fixierten Halslymphknoten oder Lymphknotenmetastasen wird der primäre Einsatz der Chemo- oder Radiotherapie von vielen Chirurgen favorisiert. Die radikale Neck dissection wird als Therapie der Wahl angesehen, wenn eine operative Behandlungsmöglichkeit besteht [102]. Aber auch aus pflegerischen Gründen kann eine radikale Neck dissection gerechtfertigt sein, z. B. um exulzierenden Metastasen zu verhindern [99].

## **2.6 Strahlentherapie**

Da die Möglichkeiten der operativen Therapie des Tumors und der ableitenden Lymphwege bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich seit Jahren ausgeschöpft sind, wird nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten gesucht, die in Kombination mit einer Operation

oder allein angewendet werden können. Die Verbindung verschiedener Therapieverfahren bezweckt eine Verbesserung der immer noch schlechten Prognose betroffener Patienten.

Nach Aussage von Mohr sind die Grundlagen für die im Fachgebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gebräuchlichen onkologischen Konzepte weit weniger gesichert als dies dem klinisch tätigen Arzt bewusst ist [109].

Die Strahlentherapie hat ihre hauptsächliche Indikation als adjuvante Maßnahme nach operativer Tumorentfernung. Sie wird aber auch präoperativ zur Tumorverkleinerung eingesetzt [8]. „... [D]er Begriff der **adjuvanten** Therapie ist für alle Behandlungsformen reserviert, bei denen nach einer vorausgegangenen R<sub>0</sub>-Resektion postoperative onkologische Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie oder Strahlentherapie eingesetzt werden. Wurde bei einer radikal intendierten Primäroperation Resttumor belassen (R<sub>1,2</sub>-Resektion), so wird jede weitere onkologische Behandlung als **additive** Therapie bezeichnet“ [109, S. 109]. Als **neo-adjuvant** werden präoperative onkologische Behandlungsformen bezeichnet, wenn anschließend eine radikalchirurgische Tumorsanierung erfolgt [109].

#### Alleinige Strahlentherapie

Die alleinige Radiotherapie kann bei Patienten durchgeführt werden, die eine Operation verweigern oder bei welchen ein chirurgisches Vorgehen aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes nicht möglich ist. Sie stellt auch eine Therapiemethode bei weit fortgeschrittenen, nicht mehr operablen Tumoren dar. Die Heilungsraten sind jedoch unbefriedigend [8].

Bei kleinen Karzinomen kann eine alleinige Strahlentherapie ebenfalls angewendet werden. Zahlreiche Zentren Nordamerikas und Europas wenden die primäre Strahlentherapie bei kleinen Tumoren als Standardtherapie anstelle der Operation an [13].

#### Kombinationstherapie

Bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die noch operabel sind, hat sich durch Erfahrung die Kombinationstherapie aus Operation und Strahlentherapie entwickelt, die auch heute noch als Standardtherapie gilt. Die Anwendung der zusätzlichen Radiotherapie hängt unter anderem von der Tumorlokalisation, der Anzahl und Lokalisation von befallenen Lymphknoten, dem Nachweis einer extranodalen Aussaat und dem Abstand des Resektatrandes vom Tumor ab. Auch bei der Tumorgroße T<sub>3</sub> oder T<sub>4</sub> sollte eine zusätzliche Strahlentherapie durchgeführt werden [13].



Eine Studie der Radiation Therapy Oncology Group zeigt einen klaren Vorteil der postoperativen Strahlentherapie gegenüber der präoperativen in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle [53]. Die lokoregionäre Rezidivrate war bei postoperativ bestrahlten Patienten niedriger, dies hatte aber keine Auswirkung auf die Überlebenszeit [109].

Mehrere Studien betonen allerdings auch den Vorteil von primärer Operation und postoperativer Strahlentherapie in Bezug auf die Überlebenszeit [3, 6, 26, 34].

Um die Zeit der Tumorzellproliferation kurz zu halten, sollte die Strahlentherapie nach Abschluss der Wundheilung beginnen. Es ist eine Zeit innerhalb von sechs Wochen postoperativ anzustreben, aber auch nach längerem Intervall ist eine solche Therapie noch wirksam [13]. Andere Autoren stellten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall Operation – Bestrahlung und dem Auftreten von lokalen Rezidiven fest. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde nur von ungünstigen Vorbedingungen, wie zu niedriger Bestrahlungsdosis, knappem Resektionsrand und ungünstigen pathohistologischen Kriterien, negativ beeinflusst [28].

Herrmann et al. verweisen auf einen negativen Effekt, wenn die geplante Strahlentherapie unterbrochen werden muss. Die 5-Jahres-Überlebensrate nahm gravierend ab. Die Unterbrechung in der ersten Hälfte der Strahlentherapie hatte keinen negativen Effekt, in der zweiten Hälfte einen gravierenden. Damit wird die Hypothese unterstützt, dass die Repopulationsrate von Tumorzellen im Verlauf der Strahlentherapie zunimmt [40]. Auch andere Autoren schließen sich der Auffassung an, dass ungeplante Therapieunterbrechungen vermieden werden müssen, da es zu einer schnellen Proliferation von Tumorzellen kommt [15].  
[5]ten Rezidive bei Patienten auf, die bei Erstbehandlung nur operiert wurden, kann eine nochmalige Operation gerechtfertigt sein, wenn sie nicht zu unvertretbaren funktionellen und kosmetischen Einschränkungen des Patienten führt. Eine postoperative Strahlen- oder Radiochemotherapie ist anzuraten [115].

Bei schon mit Strahlentherapie behandelten Patienten ist eine nochmalige Radiotherapie problematisch. Behandlungsbedingte Fibrosen und Bezirke mit reduzierter Durchblutung bewirken ein hypoxisches Milieu, in dem ionisierende Strahlen weniger angreifen können. Das Gewebe der benachbarten Risikoorgane muss bei der erneuten Radiotherapie besonders geschont werden, da die Toleranzgrenze meist schon bei der ersten Bestrahlung erreicht wurde. Trotzdem sollte eine Enddosis angestrebt werden, die eine Chance auf Heilung bietet [105].

Eine Möglichkeit, die Wirkung der Bestrahlung zu verbessern, bietet die Hyperthermiebehandlung. Durch die lokale oder Ganzkörperhyperthermie kann mittels Radiowellen im

Tumor eine Temperatur von 41 bis 45 Grad Celsius erreicht werden, die Tumor-Oxygenierung und damit das Ansprechen der Tumorzellen auf ionisierende Strahlung steigt deutlich an. Für den Patienten bedeutet diese Behandlung eine zusätzliche hämodynamische Belastung [76].

Vor einer Rezidivbestrahlung ist es notwendig, den Zahnstatus zu kontrollieren und bei Bedarf eine Zahnsanierung durchzuführen. Liegt Kieferknochen frei, muss er mit Gewebe bedeckt werden, um eine Osteoradionekrose zu vermeiden. Infektionen der Mundschleimhaut müssen ebenfalls behandelt werden [111].

Zur Sicherstellung der Rezidivtherapie sind weitere supportive Maßnahmen wie optimierte Ernährung (in der Regel über PEG), Schmerz- und antiemetische Behandlung, lokale Behandlung von Schleimhaut und äußerer Haut und antibiotische und antimykotische Medikamente notwendig, um Therapieunterbrechungen zu vermeiden [100].

Bei der Strahlentherapie gibt es durch technische Innovation (computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanungssysteme, virtuelle CT-Simulation, Lagerungs- und Immobilisationshilfen für eine reproduzierbare Lagerung des Patienten, Festlegung des Zielvolumens) und neue Erkenntnisse in der Strahlenbiologie Verbesserungen bei der Behandlung, wobei höhere Dosen am Tumor und niedrigere Dosen am Normalgewebe erreicht werden können. Außerdem soll die Akut- und Spättoxizität vermindert werden [113].

### Hyperfraktionierung

Zur Verbesserung der Effektivität der Strahlentherapie, die als konventionell fraktionierte Behandlung bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unbefriedigende Ergebnisse brachte, wurde die Hyperfraktionierung entwickelt. Hierbei wird eine höhere Tumorwirksamkeit der Bestrahlung erreicht, indem die Dosis pro Fraktion gesenkt wird, die Gesamtdosis jedoch bei Beibehaltung der Gesamtbehandlungszeit erhöht wird [13]. Diese Art der Strahlentherapie konnte das lokoregionäre Rückfallrisiko deutlich senken. Auch ein Überlebensvorteil der so behandelten Patienten wurde beobachtet. Die Akuttoxizität ist bei dieser Bestrahlungsmethode erhöht, die Spättoxizität nicht [16, 29].

### Akzelerierung

Bei einer weiteren Methode, der Akzelerierung, wird unter Beibehaltung der Gesamtdosis die Behandlungszeit verkürzt, indem mehrmals täglich eine Bestrahlung erfolgt. Hierbei muss jedoch ein Abstand der einzelnen Behandlungen von mindestens sechs Stunden für die Reparatur der DNA im gesunden Gewebe gewährleistet werden. Diese Art der Radiothera-

pie soll der vermehrten gegenregulatorischen Zellvermehrung des Tumors unter Bestrahlung entgegenwirken. Die Vorteile einer akzelerierten Strahlentherapie sind noch nicht erwiesen [13].

### Brachytherapie

Neben den perkutanen Bestrahlungsarten gibt es die Bestrahlung aus dem Inneren des Körpers heraus, die Brachytherapie. Zu diesem Zweck werden umkapselte radioaktive Strahler in das Tumorgewebe oder in Körperhöhlen eingesetzt. Die therapeutische Wirksamkeit dieser Strahlung beträgt meist einige Zentimeter [123]. Als Quelle wird am häufigsten Iridium-192 verwendet [114].

In einer Studie von Grabenbauer et al. [34] an Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von lokaler Tumorexzision und postoperativer interstitieller Brachytherapie mit oder ohne externe Bestrahlung eine sehr gute lokale Tumorkontrolle bewirkte. Die Rate an chronischen Spätfolgen war niedrig. Besonders in der Rezidivtherapie bei schon perkutan vorbestrahlten Patienten, bei denen eine nochmalige Bestrahlung problematisch und die Operation nicht mehr möglich ist oder abgelehnt wird, ist die interstitielle Brachytherapie, auch Curie-Therapie genannt, eine therapeutische Möglichkeit mit kurativer Zielsetzung. Sie wird bei Lokalrezidiven in vorbestrahlten Regionen eingesetzt, die sich später als sechs Monate nach Abschluss der primären Strahlentherapie entwickelten [114].

Tritt ein Rezidiv nach der Primärbehandlung sehr zeitig auf, so muss das als ein ungünstiger prognostischer Faktor gewertet werden, da es sich um einen Tumor mit hoher Zellmitoserate handelt. Die sich anschließende erneute Behandlung muss sehr intensiv sein. Wurde primär mit einer Brachytherapie behandelt, sollte möglichst auf eine zweite verzichtet werden. Die Nebenwirkungsrate ist hoch, bei ca. einem Drittel der Patienten sind schwere Nebenwirkungen zu erwarten. Neben den üblichen Schleimhautreaktionen können Rezidive in einem vom bestrahlten Bereich entfernt gelegenen Gebiet auftreten. Schleimhautentzündungen treten innerhalb von vier Monaten nach der erneuten Behandlung auf und können zu ausgedehnten trophischen Störungen führen [114].

## **2.7 Chemotherapie**

Neben der Radiotherapie kann die Chemotherapie als onkologische Behandlung eingesetzt werden. Die alleinige Chemotherapie wird zur Zeit nur in palliativer Absicht bei Patienten

mit Metastasen oder beim lokoregionären Rezidiv von Mundhöhlenkarzinomen zur Lebensverlängerung oder Lebensqualitätsverbesserung angewendet, wenn eine chirurgische Therapie oder Bestrahlung nicht mehr möglich sind [122].

### Induktionschemotherapie

In den 70er und 80er Jahren wurden weltweit große Hoffnungen in die Chemotherapie der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome gesetzt. Die Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie vor der Operation wurde bei fortgeschrittenen Tumoren geprüft und hohe Ansprechraten der Karzinome beobachtet. Das Therapieziel bestand in einer Verkleinerung des Tumors, um die räumliche Ausdehnung der operativen Maßnahmen reduzieren zu können. Eine Verminderung von lokoregionären Metastasen oder eine Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren durch die Induktionschemotherapie konnte aber bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht festgestellt werden. Ebenso hatte eine adjuvante Chemotherapie nach R<sub>0</sub>-Resektion weder einen Einfluss auf die Lokalrezidivate noch auf die Gesamtüberlebenszeit, die Fernmetastasierungsrate konnte jedoch gesenkt werden. Auch die additive Chemotherapie nach R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>-Resektion bringt keinen Vorteil [109].

### Zytostatika

Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die in der Chemotherapie entweder als Monopräparate oder in verschiedenen Kombinationen angewendet werden können. Wirksame Monosubstanzen sind z.B. Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Vincristin und Ifostamid [44].

Von den neuen Substanzen wurden die Taxane, Gemcitabine und Vinorelbin am intensivsten untersucht. Durch diese Medikamente konnten relativ hohe Remissionsraten erzielt werden, allerdings mussten erhebliche Nebenwirkungen (einschließlich Grad 4 Neutro- und Thrombozytopenie) registriert werden. In der Kombinationstherapie haben sich Platinderivate, Taxane, Methotrexat, Bleomycin und 5-Fluorouracil etabliert. Durch die Kombination verschiedener Medikamente lassen sich zwar höhere Remissionsraten, aber keine signifikant besseren Überlebensraten erzielen [44].

Wenn eine nochmalige Chemotherapie eingesetzt werden muss, sollte unter Berücksichtigung der Vorbehandlung ein bereits durchgeführtes Protokoll nicht nochmals angewendet werden, um Resistenzen zu vermeiden [100].

### Intraarterielle Chemotherapie

Durch die Fortschritte der Kathetertechnik konnte die selektive intraarterielle Chemotherapie im Gesichts-Hals-Bereich eingeführt werden. Der Zugang kann über die Arteria carotis oder über die Arteria femoralis erfolgen. Bei letzterer wird das Problem der operativen Freilegung des zu perfundierenden Gefäßes umgangen und so wundheilungsbedingte Komplikationen vermieden. Die bisherigen Erfahrungen sind sowohl für die Behandlung von Primärtumoren als auch für die Therapie von Rezidiven ermutigend. Der Einsatz der intraarteriellen Chemotherapie ist sowohl präoperativ zur Verkleinerung des Tumors als auch postoperativ bei nicht vollständig entfernten Tumoren möglich. In der Palliativbehandlung ist diese Therapiemethode ebenfalls einsetzbar [115].

Scheel et al. [77] berichten über gute Erfahrungen mit der Gabe von Cisplatin über die Arteria carotis. Bei 50% der so behandelten Patienten konnte eine komplette Remission erzielt werden.

## **2.8 Radiochemotherapie**

Einige Zytostatika wie z. B. Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil und Taxane zeigen einen synergistischen Effekt in der Kombination mit ionisierenden Strahlen und bieten sich so für eine kombinierte Radiochemotherapie an. Da Bestrahlung und Chemotherapie an unterschiedlichen zellulären Angriffspunkten wirken, kommt es zu einer verzögerten Reparatur subletaler Schäden und einer Verstärkung des Bestrahlungseffektes. Dies wird am besten durch eine simultane Radiochemotherapie erreicht [105].

Einige Autoren weisen Mitomycin als eine wirksame karzinogene und teratogene Substanz aus, die in den hypoxischen Zellen des Tumors schneller aufgenommen wird und dort eine längere Verweildauer hat. Wird die Injektion kurz vor der Bestrahlung als Bolus verabreicht, kann ein besonders großer Effekt erzielt werden. In soliden Tumoren beträgt der Anteil der hypoxischen Zellen bis zu 30% (in vitalem Gewebe 0,1%) [63].

### Nebenwirkungen von Radio- und Chemotherapie

Beim Einsatz der Radio- und Chemotherapie können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die unter Umständen den Abbruch der Behandlung erfordern.

Bei der Radiotherapie der Mundhöhle kann sich eine Osteoradionekrose und einer Kieferklemme entwickeln. Bei Strahlen- und Chemotherapie tritt eine Mukositis in unterschiedlicher Ausprägung fast ausnahmslos auf. Sie hat einen besonders großen Einfluss auf die Lebensqualität des Kranken. Ebenfalls gravierende Auswirkungen auf das Befinden des Pati-

enten hat auch noch Jahre nach der Bestrahlung die Xerostomie. Sie führt zu Beschwerden beim Sprechen und Essen, zu Schmeckstörung und zu ausgeprägter Kariesneigung mit Zahnverlust. Zur Therapie eignen sich Speichelersatzmittel mit Mucin oder Lysozym.

Besonders bei der Kombinationsbehandlung muss eine hohe Rate von systemischen Nebenwirkungen registriert werden. Diese sind hämatologischer, gastrointestinaler, renaler und kardialer Natur. Die Patienten mit Rezidiven im Kopf-Hals-Bereich weisen meist einen reduzierten Allgemeinzustand auf und leiden oftmals an Leberfunktionsstörungen aufgrund von (vorangegangenen) Alkoholmissbrauch [110].

Bei dieser speziellen und in der Regel teuren Kombinationsbehandlung ist eine ausreichende kardiale, renale und hepatogene Funktionstüchtigkeit Voraussetzung. Eine aufwendige supportive Therapie ist notwendig, die in der Hand eines erfahrenen Therapeuten bleiben muss, der die Nebenwirkungen von Bestrahlung und Chemotherapie kennt und beherrscht [110].

In diesem Rahmen ist eine interessante Substanz zu erwähnen, das Zytoprotektivum Amifostin. Dieses Medikament übt einen radioprotektiven Effekt auf humane Endothelzellen aus und stimuliert deren Proliferation. Die Proliferation von Tumorzellen wird nicht gefördert. Es reduziert so die akuten Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten wie Dermatitis und Musositis und kann in ausreichender Dosierung die Nephro- bzw. Hämatotoxizität der Zytostika reduzieren [4]. Verschiedene Studien belegen, dass die Anwendung dieses Medikaments dazu beiträgt, eine zeitgerechte Radiochemotherapie durchzuführen. Die Therapiemöglichkeiten bei Rezidivkarzinomen können ebenfalls im Sinne höhere Bestrahlungsdosen erweitert werden [1, 14].

### Ausblick

Neben diesen genannten Therapien geht die Suche nach neuen Behandlungsstrategien beim Kopf-Hals-Karzinom weiter. Am erfolgversprechendsten erscheint zur Zeit die Entwicklung neuer immuntherapeutischer Verfahren. Ein Ansatz basiert auf der intravenösen Gabe bispezifischer Antikörper, die Immunzellen an Tumorzellen dirigieren. Eine weitere Studie befasst sich mit der intratumoralen Applikation eines für Interleukin 2 kodierenden Gens, um die Effektorpopulation zu reaktivieren, die durch die Malignomerkrankung supprimiert ist [43].

## 2.9 Krankheitsverlauf

Nach den vorangegangenen Ausführungen über die verschiedenen zum Teil sehr einschneidenden Therapiemaßnahmen soll auf das Outcome der Patienten nach der Tumorbehandlung eingegangen werden.

Bei der radikalen Entfernung eines Primärtumors oder eines Rezidivs kommt es oft zu großen Defekten und zum Verlust funktionell wichtiger Weichteile der Mundhöhle. Durch moderne plastische Rekonstruktionsverfahren einschließlich mikrovaskulär reanastomosierter Lappen ist es möglich, großvolumige Defekte primär zu verschließen. Doch sind der Wiederherstellung von Ästhetik und Funktion der betroffenen Gebiete von Mundhöhle und Gesicht Grenzen gesetzt, da die Anatomie sehr subtil ist. Es ist derzeit auch noch nicht möglich, durch Verpflanzung von revaskularisiertem Muskelgewebe die fein abgestimmte Funktion der Zungeninnenmuskulatur wiederherzustellen. Keines der verpflanzten Gewebe ist vollständig in der Lage, die vormalis vorhandene Oberflächensensibilität und Beweglichkeit, die für eine gute Kau- und Schluckfunktion notwendig sind, zu ersetzen. Auch die charakteristischen Merkmale des Gesichts können nur ungenügend in ihrer Kontur rekonstruiert oder epithetisch versorgt werden. Deshalb sollten operative Eingriffe, die zu äußeren Entstellungen und funktionellen Einschränkungen führen, nur dann durchgeführt werden, wenn eine radikale Tumorentfernung möglich ist und damit Hoffnung auf Heilung besteht [115].

### Aufklärung

Mit dem Aufklärungsgespräch, welches nur der onkologisch tätige Arzt führen darf, werden schon Weichen für den Umgang des Patienten mit seiner Krankheit sowie den oft belastenden Therapiemaßnahmen gestellt. Die Aufklärung sollte entlang der psychischen Verarbeitungsmöglichkeit des Patienten erfolgen, wobei sie schon mit der Hinführung zu diagnostischen Maßnahmen beginnt. Später schließt sich eine angemessene Erörterung der Therapiemaßnahmen an. Die Gesprächsführung muss sich nach den Heilungschancen richten. Ist es möglich, durch die Behandlung eine Heilung zu erzielen, so muss dies dem Patienten klar dargestellt werden. Die Nebenwirkungen sollten so vermittelt werden, dass der Kranke nicht verunsichert wird und die Therapie aus diesem Grund ablehnt oder vorzeitig abbricht. In den Fällen, in denen keine Heilung, sondern nur eine Palliation möglich ist, müssen die Nebenwirkungen einer Tumorthherapie umfassender besprochen werden. Der Erhalt der Lebensqualität steht bei dieser Therapieplanung im Vordergrund. Wenn sich der Patient in der gegebenen Situation gegen eine Tumorbehandlung entscheidet, so ist das vom Arzt zu res-

pektieren. Eine von innerer Überzeugung getragene Entscheidung des Kranken für bestimmte therapeutische Maßnahmen fördert seine positive Haltung zur Behandlung sowie die subjektive Krankheitsbewältigung. Es ist wichtig, den Patienten über seine Krankheit wahrheitsgemäß aufzuklären, auch wenn die Diagnoseeröffnung eine existentielle Erschütterung bedeutet. Die Tumorkrankheit verletzt den Menschen nicht nur körperlich, sondern immer in seiner Gesamtheit. Durch das Bewusstwerden der Begrenztheit der verbleibenden Lebenszeit bricht Unbeherrschbares, Nichtplanbares ins Zentrum der Persönlichkeit [81].

### Nachsorge

Nach erfolgter Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist die ambulante Tumornachsorge in einer Fachklinik unabdingbar, weil die topografische Situation nur den Kopf-Hals-Chirurgen ausreichend vertraut ist. Die erforderliche Intensität der Betreuung ist vom Tumortyp, von der Lokalisation des Tumors und seiner Behandlung, vom primären Behandlungserfolg und vom Zeitabstand zwischen Erstbehandlung und Nachsorge abhängig. Die verbliebenen Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussung sind zu berücksichtigen. Nachkontrollen sollten mindestens fünf Jahre, unter Umständen lebenslang erfolgen. Das kann zu einer Diskrepanz zwischen Betreuungsnotwendigkeit und Betreuungskapazität führen [120]. Wichtige Aufgaben der Tumornachsorge sind das frühzeitige Erkennen von Tumorrezidiven und/oder Zweittumoren, die zu 15-20% im Schleimhautbereich der oberen Luft- und Speisewege auftreten [108].

Besonders muss auf Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Schmerzen geachtet werden. Schluckstörungen oder Missempfinden gelten oft als „normal“ und können unter Umständen zu Fehleinschätzungen führen. Weitere Hinweiszeichen für Rezidive sind Einschränkung der Zungenbeweglichkeit mit kloßiger, undeutlicher Sprache, Hypersalivation (bei sonst meist strahlenbedingter Hyposalivation), nicht mehr exakt passende Zahnprothesen, Dyspnoe mit Stridor bei exophytisch wachsendem Rezidiv oder Ödembildung und Foetor ex ore [107]. Für eine Tumormetastase der Mandibula ist eine Anästhesie der Unterlippe ein allgemeines klinisches Merkmal [33].

### Lebensqualität

Eine weitere Aufgabe der Tumornachsorge ist das Einleiten von rehabilitativen Maßnahmen mit dem Ziel, den Patienten wieder in das soziale und berufliche Umfeld zu integrieren. Auch eine psychosoziale Betreuung sollte angestrebt werden. Es setzt sich zunehmend die Einsicht durch, dass neben der Beurteilung der Überlebenszeit die Lebensqualität eine wich-



tige Rolle spielt. Dazu gehören neben der subjektiven Einschätzung der tumor- und therapiebedingten körperlichen Beschwerden die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie. Die bedeutendsten postoperativen Probleme für die Patienten waren: Beeinträchtigungen beim Essen, Sprechen und Schlucken und verändertes Aussehen, ferner Schwellungen, Schmerzen, Schwäche. Nach einer Studie von Gellrich hatten 44% der befragten Patienten kein Bedürfnis nach weiteren rekonstruktiven operativen Maßnahmen zur Wiederherstellung von äußerem Erscheinungsbild und Funktion. Nach der stationären Behandlung bestätigten nur 42% der Patienten einen unveränderten Tagesverlauf, 14% beklagten den geringeren Kontakt zu Mitmenschen, 14% waren auf Hilfe anderer angewiesen, 56% gaben an, sich vorwiegend zu Hause aufzuhalten. 50% der Patienten betrachteten sich selbst als wesensverändert im Sinne von Depressivität, Nervosität oder leichter Reizbarkeit. 82% hatten Angst vor einem erneuten Tumoraufreten. Der weitaus größere Anteil der Patienten konnte nach der Behandlung den alten Beruf nicht wieder ausüben, was entsprechende finanzielle Einbußen zur Folge hatte [32].

Weitere Studien belegen, dass die Einschränkung der Lebensqualität ein Jahr postoperativ kaum geringer empfunden wurde als präoperativ [48, 49, 50].

### Palliativmedizin

Noch ein weiterer Punkt der Tumornachsorge sollte erwähnt werden: die Palliativmedizin. Sterben und Tod gehören zu den Grunderfahrungen des Menschen. In der Medizin gibt es auf allen Gebieten Situationen, in denen eine Heilung des Patienten nicht mehr möglich ist. Für den behandelnden Arzt ist es ein schwerer Schritt, auf lebenserhaltende Maßnahmen bei ihm anvertrauten Patienten zu verzichten. Auch wenn der Kranke nicht mehr geheilt werden kann, sind medizinische Behandlung und ärztliche Fürsorge weiterhin notwendig. Zur Palliativmedizin bei Patienten mit nicht heilbarer, weit fortgeschrittener Tumorerkrankung und begrenzter Lebenserwartung gehören Maßnahmen zu Vermeidung und Therapie tumorbedingter Symptome, ohne dass Einfluss auf die Tumorerkrankung selbst genommen wird. Palliativmedizin schließt eine Chemo-, Strahlen- oder operative Therapie nicht aus. Die Vorteile dieser Maßnahmen müssen aber größer sein als deren potentielle Nachteile. Aufgabe und Ziel der Palliativmedizin ist es, dem Patienten eine bestmögliche Lebensqualität in der ihm verbleibenden Zeit zu gewähren. Die Umsetzung der Palliativmedizin ist im ambulanten, teilstationären und stationären Bereich möglich und notwendig [124].

### **3 Material und Methoden**

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Krankenakten von Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, die von 1984 – 2000 in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in Chemnitz behandelt wurden, ausgewertet, ohne jedoch die Begleiterkrankungen zu erfassen. Es erfolgte eine Klassifizierung nach der geweblichen Abkunft der Tumoren.

In dem genannten Zeitraum wurden 553 Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich behandelt. Deren Krankengeschichten erfuhren eine Auswertung. 400 dieser Patienten waren an einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich erkrankt, davon 308 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, 39 mit Lokalisation dieses Karzinoms an der Lippe, bei 53 Patienten lagen andere Lokalisationen vor (z. B. Gesichtshaut, Ohr).

Die 308 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wurden in die Auswertung für diese Arbeit einbezogen. Von diesen erkrankten 90 nochmals, 47 der 90 Patienten erlitten ein Rezidiv, 43 mindestens zwei Rezidive.

Die spezielle Auswertung der Daten dieser 90 Patienten ist Ziel der vorliegenden Arbeit. Das Datenmaterial aller Patienten wurde nach einem Fragebogen aus den Krankenakten gewonnen.

Ausgewertet wurden:

1. Alter bei Erstfeststellung des Tumors
2. Geschlecht
3. verbale Diagnose
4. Klassifikation des Tumors nach seiner geweblichen Abkunft
5. TNM-Klassifikation prä- und postoperativ nach der TNM-Klassifikation von 1982
6. Einteilung des Karzinoms nach dem Grading
7. Zeitablauf vom Verdacht des Patienten auf Vorliegen eines Tumors über die erste Arztkonsultation bis zur Behandlung in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in Chemnitz
8. Art des Tumors (Primär-, Zweittumor, Tumorrezidiv, Metastase eines anderen Tumors)
9. Durchführung einer Operation, Datum der Operation
10. Tumorexcision im Gesunden / nicht im Gesunden
11. Art der Lymphknotenentfernung (homolateral, kontralateral), Neck dissection (suprahyoidal, omohyoidal, funktionell, radikal)
12. Mitbeteiligung des Knochens am Tumorgeschehen
13. Dauer der Operation, Name des Operateurs

14. Strahlentherapie (prä-, postoperativ, Sandwichbestrahlung, als alleinige Therapie)
15. Zytostatikatherapie (prä-, postoperativ, prä- und postoperativ, als alleinige Therapie)
16. Art der Zytostatika
17. stationäre Verweildauer
18. Auftreten von Rezidiven (Zeitpunkt, Differenzierung in Tumorrezidiv, Lymphmetastase und Fernmetastase)
19. Auf den Tumor bezogene Diagnoseverfahren (Feinnadelbiopsie, Probeexcision, Schnellschnitt, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie, nuklearmedizinische Untersuchung)
20. Auf den Lymphknoten bezogene Diagnoseverfahren (Feinnadelbiopsie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie)  
Bei den unter 20 und 21 genannten Diagnoseverfahren wurde jeweils vermerkt: richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv, falsch negativ bzw. keine eindeutige Aussage.
21. Beobachtungszeit in Monaten seit Behandlungsbeginn
22. Zustand des Patienten am Ende der Beobachtungszeit
23. Tumor-Lokalisationsschlüssel

Die Punkte 1-8 wurden nur bei Auftreten des Primärtumors erfasst. Schwierigkeiten bei der Auswertung der Krankenakten bereiteten:

- zum Teil mangelhaft erfasste Anamnesen
- ungenaue Dokumentation von Befunden
- kurze und wenig differenzierte histologische Befunde und Operationsberichte bei den Patienten, die am Anfang des Auswertungszeitraums behandelt wurden
- trotz intensiver Nachforschung konnte das Schicksal von sieben Rezidivpatienten nicht geklärt werden, die als verschollen registriert werden müssen.

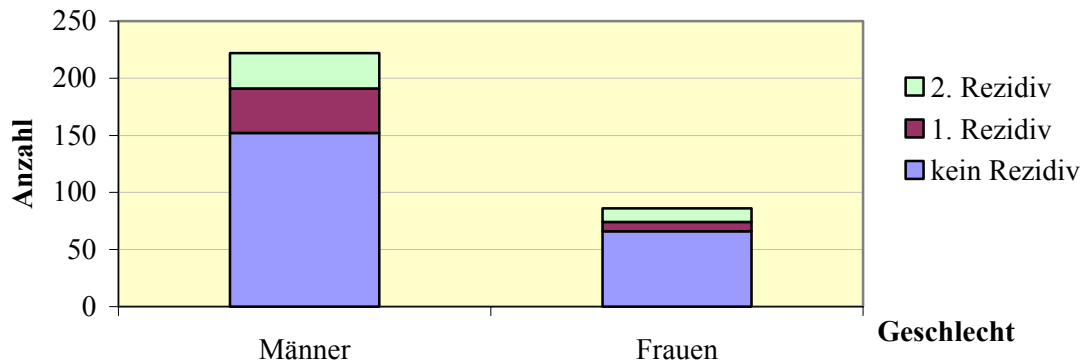
## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Geschlechtsverteilung**

Im Zeitraum von 1984 – 2000 wurden in der Klinik für Mund – Kiefer – Gesichtschirurgie Chemnitz 308 Patienten behandelt, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankt waren, 222 Männer und 86 Frauen. Die Daten wurden ausgewertet und alle Patienten, die Rezidive erlitten, bildeten das Krankengut, welches für die vorliegende Arbeit he-

rangezogen wurde. Von den 308 Patienten erkrankten 90 (29,2%) nochmals. Bei 47 der 90 Patienten (39 Männer und acht Frauen) blieb es bei einem Rezidiv, bei 43 Patienten (31 Männer und zwölf Frauen) musste ein zweites Rezidiv diagnostiziert werden.

Abbildung 4.1 veranschaulicht die Geschlechtsverteilung bei Ersterkrankung, bei erstem sowie zweitem Rezidiv.



**Abbildung 4.1: Geschlechtsverteilung aller Patienten**

	Männer	Frauen
Alle ausgewerteten Patienten (308)	222 (72,1%)	86 (27,9%)
Rezidivpatienten (90)	70 (77,8%)	20 (22,2%)
Patienten mit 1. Rezidiv (47)	39 (83,0%)	8 (17,0%)
Patienten mit 2. Rezidiv (43)	31 (72,1%)	12 (27,9%)

**Tabelle 4.1: Geschlechtsverteilung**

Betrachtet man das prozentuale Verhältnis von Männern und Frauen, so fällt auf, dass nur beim ersten Rezidiv die Männer gegenüber den Frauen besonders überwiegen.

Es stellt sich heraus, dass der Anteil von Männern mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in jeder Erkrankungsstufe deutlich über dem der Frauen liegt.

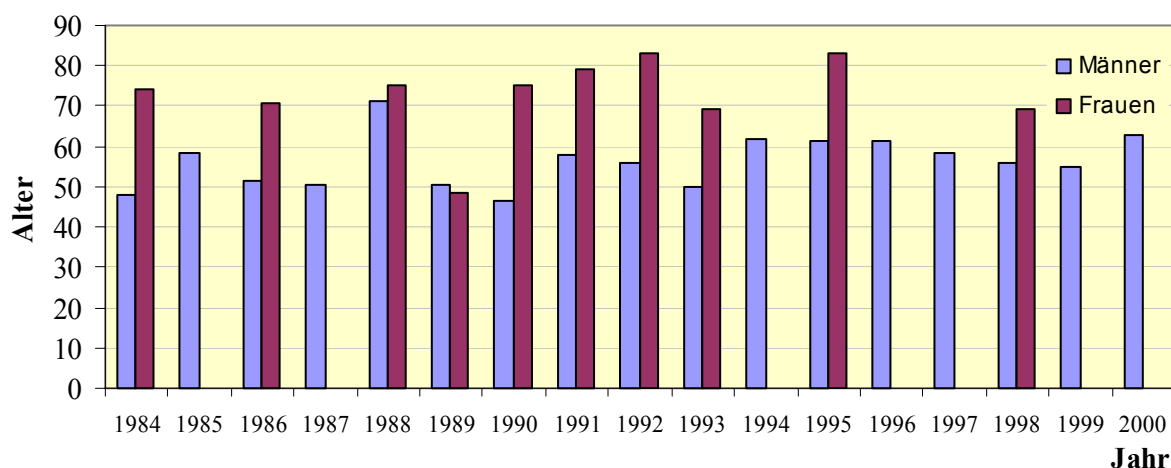
## 4.2 Altersverteilung

Um einen Vergleich anzustellen, ob sich der Altersdurchschnitt der Rezidivpatienten im Vergleich zu den Patienten, die nur einmal erkrankten, unterscheidet, wurde das Durchschnittsalter in beiden Patientengruppen ermittelt. Es ergaben sich folgende Werte:

	Männer	Frauen
Gesamtes Krankengut (308 Patienten)	58,8 Jahre (222 Patienten)	68,7 Jahre (86 Patienten)
Patienten mit nur einer Be- handlung (218 Patienten)	59,1 Jahre (152 Patienten)	67,5 Jahre (66 Patienten)
Alle Rezidivpatienten (90 Patienten)	56,8 Jahre (70 Patienten)	70,5 Jahre (20 Patienten)

**Tabelle 4.2: Durchschnittsalter der Patienten**

Man erkennt, dass die betroffenen Männer mit nur einer Erkrankung im Mittel älter sind als die männlichen Rezidivpatienten, die Frauen mit Rezidiven jedoch durchschnittlich drei Jahre älter. Bei den 90 Rezidivpatienten, die im Untersuchungszeitraum behandelt und deren Krankenunterlagen ausgewertet wurden, verhält sich der Altersdurchschnitt pro Jahr wie folgt:



**Abbildung 4.2: Durchschnittsalter der Rezidivpatienten pro Jahr**

Bei den Männern, die ein Rezidiv ihres Mundhöhlenkarzinoms erlitten, war bei Ersterkrankung die mittlere Altersklasse zwischen 45 und 65 Jahren mit 48 von 70 Patienten am deutlichsten betroffen. Nur zehn Patienten waren bei Ersterkrankung jünger als 45 Jahre (jüngster Patient 32 Jahre), zwölf älter als 65 Jahre (ältester Patient 89 Jahre). Das Durchschnittsalter aller männlichen Rezidivpatienten bei Ersterkrankung betrug 56,8 Jahre.

Bei den Frauen, die an einem Rezidiv erkrankten, war das Alter bei Beginn der Erkrankung höher. 14 der 20 betroffenen Rezidivpatientinnen waren älter als 65 Jahre (älteste Patientin 87 Jahre). Nur zwei Patientinnen waren jünger als 45 Jahre (28 und 35 Jahre). In der mittleren Altersgruppe zwischen 45 und 65 Jahre erkrankten nur drei Patientinnen. Das Durch-

schnittsalter aller weiblichen Patienten mit späteren Rezidiven betrug bei Ersterkrankung 70,5 Jahre.

### 4.3 Patientenzahlen

Die Auswertung der erfassten Patientenakten begann im Jahre 2005, um sicherzustellen, dass die Primärtherapie der zuletzt behandelten Patienten (Ende 2000) genügend lange zurückliegt, um einen Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren zu gewährleisten.

Bei der Untersuchung der Patientenzahlen je ausgewertetem Jahr (1984-2000) fiel auf, dass die Anzahl von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Chemnitz behandelt wurden, sehr unterschiedlich ausfiel, in den letzten drei Jahren jedoch eine steigende Tendenz aufwies. Ebenso schwankten die Zahlen für das Auftreten von Rezidiven. Die folgende Abbildung veranschaulicht dieses Verhältnis.

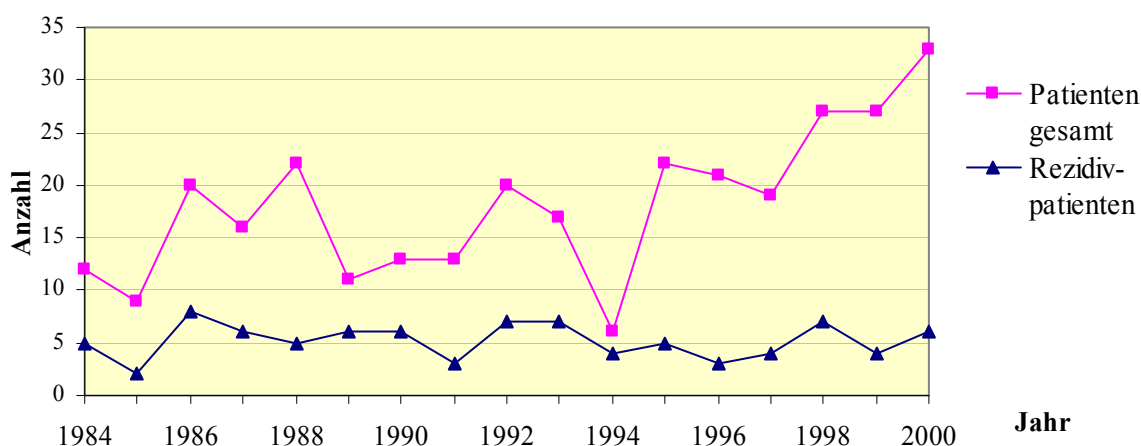


Abbildung 4.3: Zahl aller Patienten sowie der Rezidivpatienten pro Jahr

### 4.4 Ablauf der Erkrankung

Aus den 308 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, die im Zeitraum von 1984 – 2000 erkrankten und behandelt wurden, gehen 90 Patienten hervor, die an mindestens einem Rezidiv erkrankten.

Am Ende der Bearbeitungszeit der 308 Krankenakten war zu dem Schicksal der betroffenen Patienten Folgendes zu erfahren: 89 (28,9%) dieser Patienten lebten, 24 (7,8%) mussten als verschollen eingeordnet werden, 30 (9,7%) verstarben, aber nicht an der Folge des Tumors,

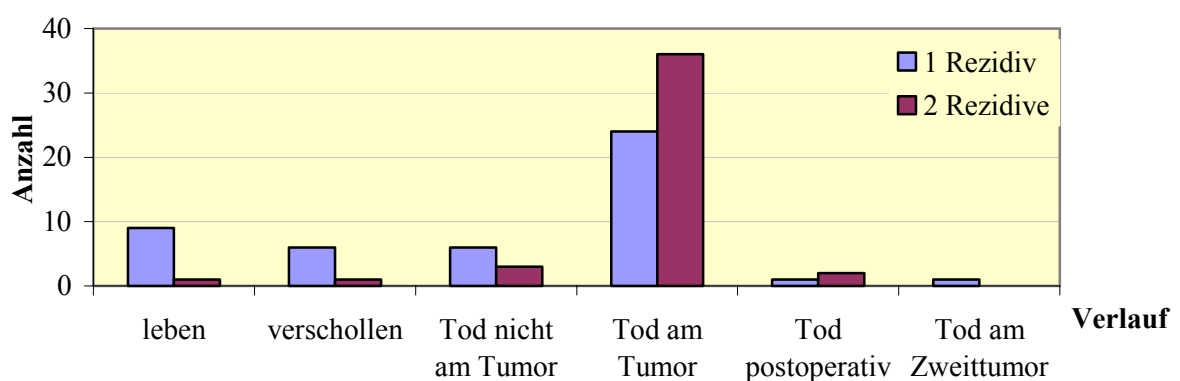
70 (22,7%) verstarben am Tumor durchschnittlich 32 Monate nach Erstbehandlung, fünf (1,6%) verstarben an den Folgen eines zweiten Tumors, 90 (29,2%) erlitten Rezidive.

Der Ausgang der Erkrankung bei diesen 90 Rezidivpatienten wurde ausführlich recherchiert. In einigen Fällen war das Schicksal nur durch Kontaktieren des behandelnden Hausarztes oder der Angehörigen zu klären. Trotz dieser Bemühungen konnte der Ausgang der Erkrankung bei sieben Rezidivpatienten nicht geklärt werden.

Von den 90 Patienten mit Rezidiven eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, unabhängig von der Anzahl der Rezidive, war folgender Verlauf zu ermitteln:

- zehn Patienten (11,1%) überlebten die Tumorerkrankung. Es handelt sich dabei um neun Männer und eine Frau
- sieben Patienten (7,8%) müssen als verschollen eingeordnet werden
- drei Patienten (3,3%) verstarben postoperativ, davon ein Patient fünf Tage nach der Operation des ersten und zwei Patienten nach der des zweiten Rezidivs (ein Patient zehn Tage, der zweite Patient neun Tage postoperativ)
- neun Patienten (10,0%) verstarben, aber nicht infolge des Tumors
- ein Patient (1,1%) verstarb an den Folgen eines Zweittumors
- 60 Patienten (66,7%) verstarben infolge des Tumors

Bei der Betrachtung des Zeitablaufs von der Primärerkrankung bis zum Tod bei den 60 am Tumor verstorbenen Rezidivpatienten ist folgendes ersichtlich: elf Patienten (18,3%) verstarben im ersten, 18 Patienten (30,0%) im zweiten, 13 (21,7%) im dritten, sieben (11,7%) im vierten und drei (5,0%) im fünften Jahr. Acht Patienten (13,3%) verstarben später als fünf Jahre nach Krankheitsbeginn, d.h. 86,7% verstarben innerhalb von fünf Jahren. Die mittlere Überlebenszeit aller am Tumor verstorbenen Rezidivpatienten beträgt 31,1 Monate. 47 der Rezidivpatienten erlitten ein Rezidiv, 43 zwei und mehr Rezidive. Werden diese beiden Patientengruppen bezüglich des Krankheitsverlaufs verglichen, ist folgendes festzustellen:



**Abbildung 4.4: Krankheitsverlauf bei Rezidivpatienten**

Die Zahl der überlebenden Patienten ist in der Gruppe mit nur einem Rezidiv mit 19,1% zu 2,3% beim zweiten Rezidiv deutlich höher. Der Anteil der Patienten, der an den Folgen des zweiten Rezidivs verstarb, beträgt 83,7%, im Gegensatz zu 50,1% bei nur einem Rezidiv. Bei der Untersuchung der Überlebenszeiten vom Erkrankungsbeginn bis zum Tod bei den Patienten mit einem und zwei Rezidiven ergaben sich folgende Werte:

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	> 5. Jahr
Todesfälle nach 1. Rezidiv (24 Patienten)	7 (29,1%)	9 (37,5%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	4 (16,7%)
Todesfälle nach 2. Rezidiv (36 Patienten)	4 (11,1%)	9 (25,0%)	10 (27,8%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)

**Tabelle 4.3: Überlebenszeit der Rezidivpatienten ab Behandlungsbeginn**

Es fällt auf, dass 79,1% der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von drei Jahren nach Primärbehandlung an der Tumorkrankheit verstarben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 31,0 Monate vom Erkrankungsbeginn bis zum Tod.

Bei den Patienten, die nach zwei Rezidiven verstarben, erlagen innerhalb von drei Jahren 63,9% der Tumorerkrankung. Die mittlere Überlebenszeit in dieser Patientengruppe beträgt 31,2 Monate vom Beginn der Erkrankung bis zum Tod.

Die mittlere Überlebenszeit vom Auftreten des ersten Rezidivs bis zum Tod beträgt 10,5 Monate in der Patientengruppe, die nur ein Rezidiv erlitt. Bei den Patienten mit zwei Rezidiven wurde eine Zeit von 9,4 Monaten vom zweiten Rezidiv bis zum Tod ermittelt.

Von den 36 Patienten, die nach dem zweiten Rezidiv verstarben, lebten 23 Patienten nicht länger als sechs Monate nach Auftreten des zweiten Rezidivs, das sind 63,8%, weitere sieben (19,4%) starben bis zum ersten Jahr, drei Patienten (8,3%) verstarben im zweiten Jahr. Zwei Patienten lebten nach dem zweiten Rezidiv noch 43 bzw. 51 Monate. Ein weiterer Patient erlitt 48 Monate später ein drittes Rezidiv und verstarb nach weiteren 27 Monaten am Tumor.

Trotz dieser ernüchternden Ergebnisse konnte aber auch festgestellt werden, dass ein Patient die Tumorkrankheit überlebte, nachdem er zwei Rezidive erlitten hatte. Zwei weitere Patienten wurden ebenfalls nach dreimaliger Behandlung vom Tumor geheilt. Sie verstarben 13 bzw. 10 Jahre nach Behandlung des zweiten Rezidivs im Alter von 97 bzw. 98 Jahren.



## 4.5 Stationäre Verweildauer

In der vorliegenden Arbeit wurde die stationäre Verweildauer der Patienten bei Erstbehandlung, erstem und zweitem Rezidiv erfasst, um zu ermitteln, ob sich die Zeiten der Krankenhausaufenthalte im Laufe des Krankheitsgeschehens ändern. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde nur die stationäre Gesamtverweildauer herangezogen. Die Auswertung der im Fragebogen erfassten Zeiten für prä- und postoperativen Aufenthalt und Zeiten auf der Intensivstation wurde nicht extra ausgewertet.

Die nachfolgende Graphik veranschaulicht die Zeiten des stationären Aufenthaltes bei Erstbehandlung, erstem und zweitem Rezidiv.

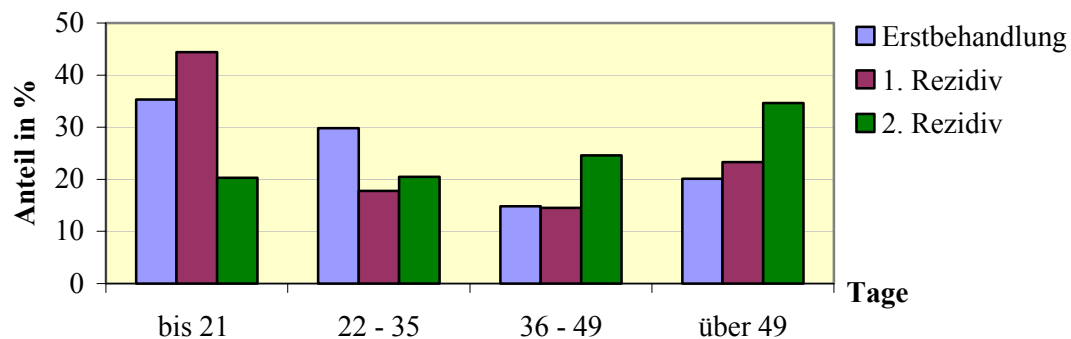


Abbildung 4.5: Stationäre Verweildauer der Rezidivpatienten

Die Abbildung 4.5 verdeutlicht, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit zweitem Rezidiv bei der stationären Verweildauer ab fünf bis über sieben Wochen deutlich höher ist als bei Erstbehandlung und erstem Rezidiv.

Die Abbildung 4.6 zeigt die stationäre Verweildauer der Rezidivpatienten bei Erstbehandlung in den einzelnen Intervallen des Untersuchungszeitraums. Betrachtet man den gesamten Untersuchungszeitraum, ist ein Trend für eine kürzere oder längere Behandlungszeit nicht zu erkennen.

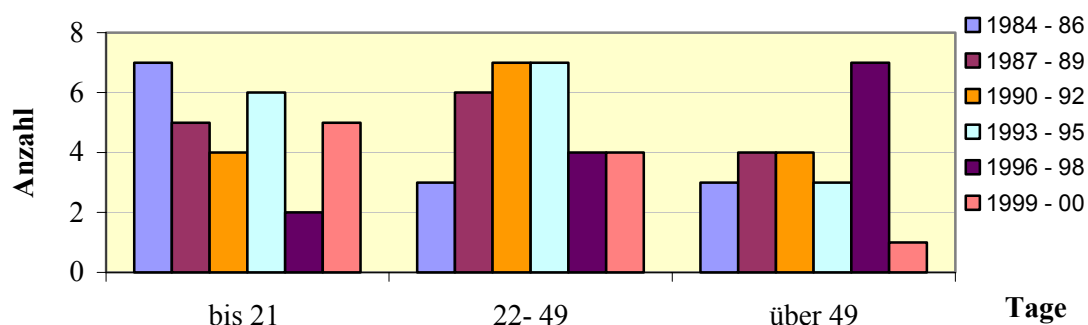


Abbildung 4.6: Stationäre Verweildauer der Rezidivpatienten bei Erstbehandlung differenziert nach Untersuchungszeiträumen

## 4.6 Zeitanalysen

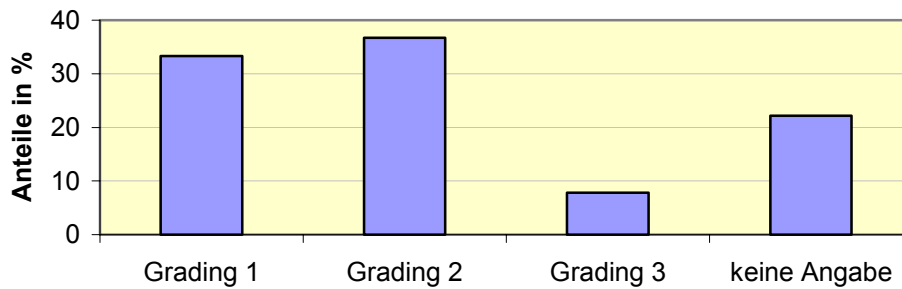
Bei der Analyse des Zeitintervalls, das ablief, bevor die 90 Patienten, die später Rezidive erlitten, mit Verdacht auf eine Erkrankung den Arzt konsultierten, kann registriert werden, dass dies bei 72,7% der Patienten innerhalb von vier Wochen erfolgte. 6,8% suchten innerhalb von fünf bis acht Wochen, 4,5% innerhalb von neun bis zwölf Wochen, 2,3% innerhalb von 16 Wochen einen Arzt auf. Ein recht hoher Anteil der Patienten, 13,6% ging erst nach 20 Wochen oder später zum Arzt. Die Überlebenszeit dieser letztgenannten Patienten betrug im Mittel 26,9 Monate, die aller untersuchten Rezidivpatienten 31,1 Monate von der Erstbehandlung bis zum tumorbedingten Tod.

Deutlicher wirkte sich die Verzögerung aus, die nach erfolgter erster Arztkonsultation bis zum Behandlungsbeginn in der Klinik registriert wurde. Auch hier kann festgestellt werden, dass die Behandlung in der Klinik bei 76,1% der Patienten innerhalb von vier Wochen begann. Nur bei 9,1% verlängerte sich die Zeit bis zu acht Wochen. Bedenklich ist der Anteil von 6,8% der Patienten, bei denen die Behandlung in der Klinik erst nach neun bis zwölf Wochen begann. Bei 8,0% verzögerte sich der Behandlungsbeginn in der Klinik nach erster Arztkonsultation über zwölf Wochen (längste Zeit bei einem Patienten 13 Monate). Bei dieser Patientengruppe verkürzte sich die Überlebenszeit auf durchschnittlich 25,1 Monate. Erwähnenswert ist, dass in den Jahren 1996-2000 bei allen Patienten die Behandlung in der Klinik in den ersten vier Wochen nach Erstfeststellung durch den Arzt begann.

## 4.7 Grading

In der vorliegenden Arbeit wurde das Grading, welches nach histologischer Befundung der Operationspräparate nach Erstbehandlung durch das Pathologische Institut des Klinikums Chemnitz erstellt wurde, ausgewertet. Beim ersten und zweiten Rezidiv wurde kein Grading mehr ermittelt.

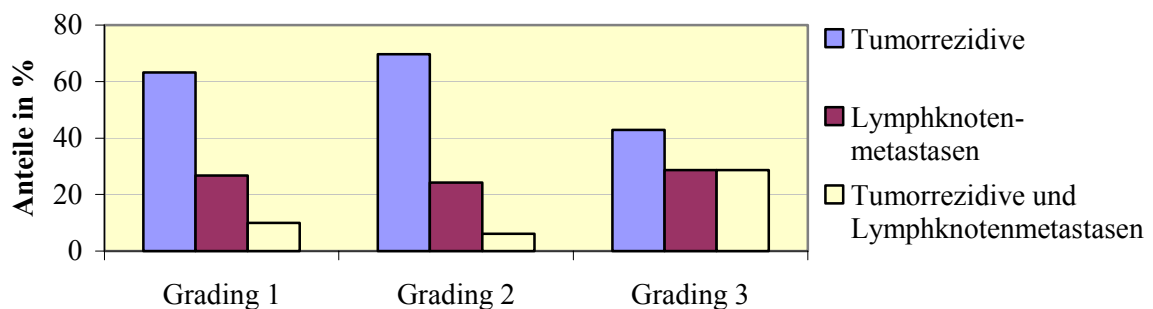
Grading 1 und 2 waren mit 33,3 und 36,7% in fast gleicher Anzahl vorhanden, Grading 3 wurde nur in 7,8% der Fälle diagnostiziert. Leider fanden sich in 22,2% der Krankenakten keine Angaben zum Grading.



**Abbildung 4.7: Angaben zum Grading**

Um den Einfluss des Grading auf den weiteren Krankheitsverlauf zu erfassen, wurde die Zeit von der Primärbehandlung bis zum ersten Rezidiv untersucht. Dabei war zu erkennen, dass diese Zeit bei Grading 1 und 2 mit 20,5 bzw. 21,5 Monaten nur gering differierte. Bei Patienten, bei denen das Plattenepithelkarzinom mit Grading 3 befundet wurde, war die Zeitspanne bis zum Auftreten des ersten Rezidivs mit 8,4 Monaten deutlich kürzer.

Einen Einfluss des Grading auf die Art der Metastasierung konnte ebenfalls festgestellt werden. Bei Grading 1 und 2 fanden sich ca. zwei Drittel Tumorrezidive. Bei undifferenzierten Karzinomen waren Tumorrezidive vergleichsweise etwas seltener, der Anteil an gleichzeitig auftretenden Lymphknotenmetastasen und Tumorrezidiven etwas erhöht. Abbildung 4.9 veranschaulicht die Ergebnisse.



**Abbildung 4.8: Rezidivierungsart in Abhängigkeit vom Grading**

Überlebende Patienten gab es in allen Grading-Stufen: vier Patient mit Grading 1, vier Patienten mit Grading 2 und ein Patient mit Grading 3. Bei einem überlebenden Patienten existierte keine Grading-Angabe.

## 4.8 TNM-Klassifikation

Um den Einfluss des TNM-Status auf den weiteren Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurde der prä- und wenn vorhanden, der postoperative TNM-Status mit Hilfe der TNM-Klassifikation von 1982 bei Ersterkrankung ausgewertet. Bei den folgenden Behandlungen erfolgte keine weitere TNM-Klassifikation.

Die prä- und postoperativen Tumorstadien unterschieden sich, da nach Operation und nachfolgender histologischer Aufarbeitung Korrekturen erforderlich waren. In der folgenden Abbildung wird dieser Sachverhalt verdeutlicht.

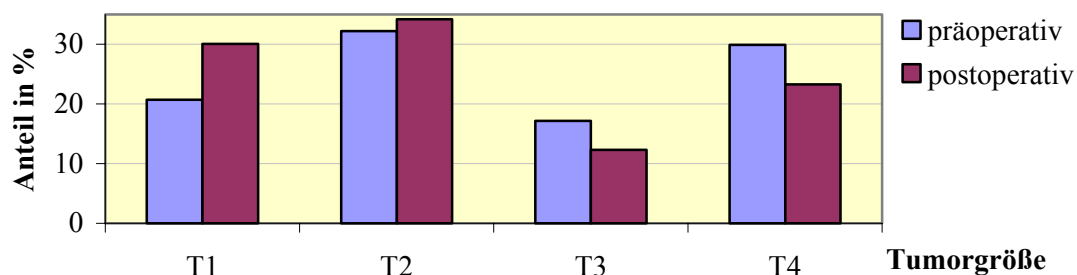


Abbildung 4.9: Tumorgröße bei Rezidivpatienten

Es fällt auf, dass die Tumorgrößen T<sub>2</sub> und T<sub>4</sub> präoperativ deutlich häufiger vorkamen als T<sub>1</sub> und T<sub>3</sub>. Elf der 90 Patienten, die später Rezidive erlitten, wurden bei Ersttherapie nicht operativ behandelt. Bei ihnen wurde dreimal die Tumorgröße 3 und achtmal die Tumorgröße 4 diagnostiziert. Sie erhielten eine nichtoperative tumorspezifische Behandlung.

Bei der Untersuchung der Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und Auftreten des ersten Rezidivs unter Berücksichtigung der Tumorgröße prä- und postoperativ ergeben sich folgende Zeiten.

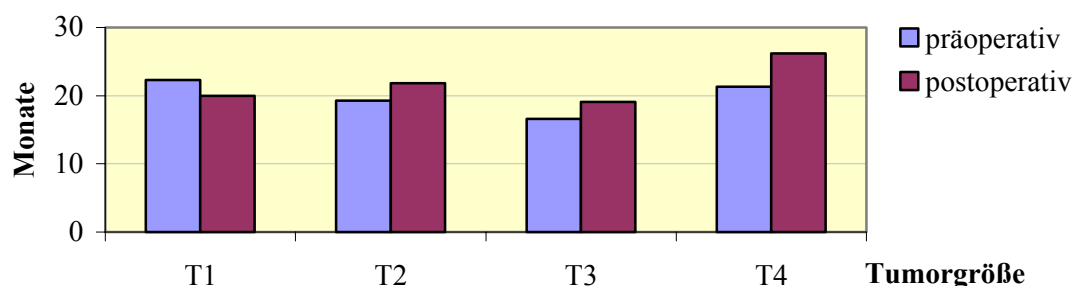
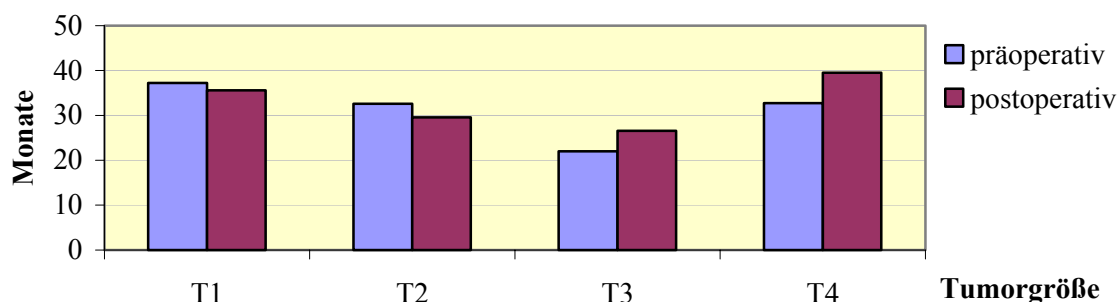


Abbildung 4.10: Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv

Die Tumorgröße scheint nach dieser Auswertung nur wenig Einfluss auf die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv zu haben.

Um diese Werte zu präzisieren, wurde die Gesamtüberlebenszeit bei den einzelnen Tumorgößen ausgewertet.

Die nachstehende Abbildung zeigt das Ergebnis.



**Abbildung 4.11: Gesamtüberlebenszeit**

Die Überlebenszeit bei der Tumorgöße 4 ist bei Auswertung der präoperativen Befunde mit der von T<sub>2</sub> gleichzusetzen.

Die nach postoperativer TNM-Klassifikation berechnete Überlebenszeit bei Tumorgöße 4 war deutlich höher, was eventuell darauf zurückzuführen ist, dass acht Patienten, bei denen diese Tumorgöße präoperativ festgestellt wurde und deren Prognose sehr schlecht war, keine operative Behandlung erfuhren. Diese acht Patienten hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 15,7 Monaten nach Ersterkrankung.

Um die Auswirkung des Lymphknotenbefalls auf den Verlauf der Erkrankung zu zeigen, wurde das N-Stadium bei allen Tumorgößen ausgewertet und die Zeit bis zum ersten Rezidiv berechnet.

Die prä- und postoperativ erhobenen Lymphknotenbefunde bei den einzelnen Tumorgößen können der folgenden Tabelle entnommen werden. Wie schon bei der Auswertung der Tumorgöße festgestellt wurde, treten auch bei der N-Klassifikation Unterschiede in der prä- und postoperativen Einteilung auf. Dies ist wiederum durch die Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung begründet.

Lymphknoten- befund Tumorgöße	davon N <sub>0</sub> (%)	davon N <sub>1</sub> (%)	davon N <sub>2</sub> (%)	davon N <sub>3</sub> (%)
	Prä-/postop.	Prä-/postop.	Prä-/postop.	Prä-/postop.
T <sub>1</sub> (20,7 % / 30,1%)	77,8 / 81,8	22,2 / 13,6	0 / 4,5	0 / 0
T <sub>2</sub> (32,2% / 34,2%)	50,0 / 56,0	39,3 / 28,0	10,7 / 16,0	0 / 0
T <sub>3</sub> (17,2% / 12,3%)	20,0 / 44,4	53,3 / 33,3	20,0 / 11,1	6,7 / 11,1
T <sub>4</sub> (29,9% / 23,3%)	30,8 / 52,9	30,8 / 29,4	19,2 / 17,6	19,2 / 0

**Tabelle 4.4: Prozentualer TN-Status präoperativ / postoperativ**

Bei der Betrachtung der Tumorgröße fällt auf, dass nur bei der Tumorgröße 2 die Angaben der prä- und postoperativen Befunde fast identisch sind. Bei T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> ergaben sich Differenzen im Sinne einer Abnahme der Häufigkeit dieser Tumorgröße bei Betrachtung der postoperativen Befunde.

Aus der Tabelle geht hervor, dass bei T<sub>1</sub> präoperativ in 77,8% der Fälle ein N<sub>0</sub>-Hals diagnostiziert wurde. Postoperativ war das Ergebnis mit 81,8% noch besser. Nur bei 22% der betroffenen Patienten mit T<sub>1</sub> wurde ein Lymphknotenstadium 1 vor der Operation festgestellt, postoperativ verringerte sich diese Zahl auf 13,6%. N<sub>2</sub> und N<sub>3</sub> war bei Tumorgröße 1 präoperativ nicht zu finden.

Bei der Tumorgröße 2 war ein N<sub>0</sub>-Hals schon deutlich seltener als bei T<sub>1</sub> mit 50 bzw. 56% prä- und postoperativ. Ein homolateraler Lymphknotenbefall (N<sub>1</sub>) zeigte sich bei 39,3% der Patienten präoperativ und verringerte sich auf 28% postoperativ. Kontralaterale Lymphknoten (N<sub>2</sub>) mussten bei 10,7% der Patienten präoperativ bzw. 16% postoperativ festgestellt werden. Fixierte Lymphknoten (N<sub>3</sub>) gab es bei T<sub>2</sub> nicht.

Bei der Betrachtung der Tumorgröße 3 fällt auf, dass bei 20% der Patienten präoperativ ein N<sub>0</sub>-Hals befundet wurde. Postoperativ verbesserte sich das Ergebnis auf 44,4%. Das N<sub>1</sub>-Stadium fand sich bei T<sub>3</sub> bei 53,3% der Patienten vor der Operation und nur in 33,3% postoperativ. Ein kontralateraler Lymphknotenbefall wurde bei 20 bzw. 11,1% der Patienten ermittelt. Fixierte Lymphknoten mussten bei 6,7% der Patienten präoperativ bzw. 11,1% postoperativ festgestellt werden.

Bei der Tumorgröße 4 wurde bei 30,8% der Patienten präoperativ ein N<sub>0</sub>-Hals diagnostiziert. Erstaunlicherweise waren nach der postoperativen Auswertung 52,9% der betroffenen Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung. Das Lymphknotenstadium 1 unterschied sich prä- und postoperativ mit 30,8 bzw. 29,4% fast nicht. Ebenso der kontralaterale Lymphknotenbefall (N<sub>2</sub>) mit 19,2 bzw. 17,6%. Hervorzuheben ist das Ergebnis bei T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>. So wurden bei 19,2% der Patienten präoperativ fixierte Lymphknoten diagnostiziert, postoperativ konnte das Ergebnis in keinem Fall bestätigt werden.

Um zu erkennen, ob der TN-Status einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs errechnet. Es wurde berücksichtigt, dass sich der TN-Status prä- und postoperativ unterschied.

TN-Status	Zeitspanne in Monaten		TN-Status	Zeitspanne in Monaten	
	Präoperativ	postoperativ		präoperativ	Postoperativ
T <sub>1</sub> gesamt	22,0	21,2	T <sub>3</sub> gesamt	15,6	20,8
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	20,8	23,3	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	15,0	16,5
T <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	27,5	9,0	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	15,4	11,0
T <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	0	38,0	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	9,3	34,0
T <sub>1</sub> N <sub>3</sub>	0	0	T <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	39,0	39,0
T <sub>2</sub> gesamt	18,8	20,6	T <sub>4</sub> gesamt	21,3	27,7
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	22,6	27,3	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	13,3	21,7
T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>	15,3	14,0	T <sub>4</sub> N <sub>1</sub>	37,5	40,2
T <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	15,6	15,7	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	22,4	16,3
T <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	0	0	T <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	7,0	0

**Tabelle 4.5: Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und 1. Rezidiv in Abhängigkeit vom TN-Status**

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Zeitspanne vom Behandlungsbeginn bis zum ersten Rezidiv nicht eindeutig von Tumorgröße und Lymphknotenbefall bestimmt wird. Diese Ergebnisse sind zum Teil durch niedrige Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen bedingt. In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass Zweitkarzinome oder Fernmetastasen nur in sehr geringer Zahl auftraten (6,6% der Rezidivpatienten). Bei zwei Patienten musste ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert werden, woran einer dieser Patienten verstarb. Bei einer Patientin wurde ein Mammakarzinom festgestellt, drei Patienten erlitten Lungenmetastasen.

## 4.9 Knochenbeteiligung

Ein anderer wichtiger Befund, der Einfluss auf die weitere Therapieplanung und den Verlauf der Erkrankung nehmen kann, ist die Knochenbeteiligung. Dieser Befund wird vom Pathologen nach Entkalkung des Knochens erhoben und im Nachhinein mitgeteilt. Die Operationsmethode beim Befall des Unterkiefers (Unterkieferstückresektion oder Kontinuitätsresektion) fand bei der Auswertung der Ergebnisse keine Beachtung.

Bei der Erstbehandlung wurden von den 90 späteren Rezidivpatienten 78 Patienten operiert, ein Patient erhielt die erste operative Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus, elf Patienten wurden nicht primär operiert.

Von den 78 primär operierten Patienten war bei 59 (75,6%) keine Knochenbeteiligung festzustellen, bei 18 (23,1%) wurden Tumorzellen im Knochen nachgewiesen. Bei einem Patienten (1,3%) fehlte die Angabe.

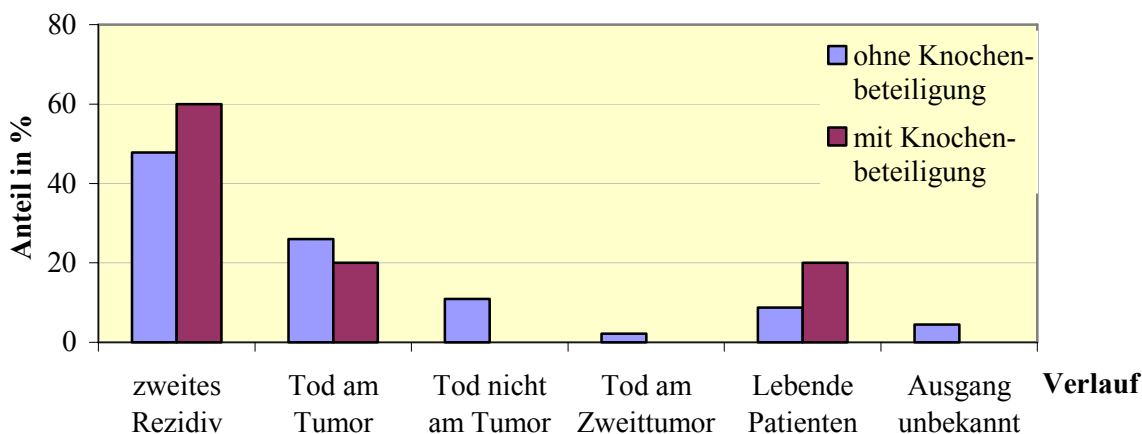
In der Patientengruppe mit Knochenbeteiligung waren Grading 1 und 2 mit je 33,3%, Grading 3 mit 11,1% vertreten. Bei 22,2% der Patienten existierte keine Angabe zum Grading.

In der Gruppe ohne Knochenbeteiligung fand sich das Grading 1 in 40%, Grading 2 in 39,6%, Grading 3 in 5,1% der Fälle. Auch hier gab es bei 15,2% der Patienten keine Angaben zum Grading.

Das erste Rezidiv trat in der Gruppe ohne Knochenbeteiligung nach durchschnittlich 20,3, in der Gruppe mit Knochenbeteiligung nach 23,9 Monaten auf. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv war also bei Patienten, bei denen eine Knochenbeteiligung festgestellt wurde, sogar etwas länger.

Bei der Behandlung des ersten Rezidivs wurden 71 Patienten operativ versorgt. Bei 46 Patienten (64,8%) war keine Knochenbeteiligung festzustellen, bei zehn (14,1%) war der Nachweis von Tumorzellen positiv, bei 15 (21,1%) existierte keine Angabe.

Die nachfolgende Abbildung zeigt, wie sich der Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung nach dem ersten Rezidiv gestaltet.



**Abbildung 4.12: Krankheitsverlauf nach 1. Rezidiv in Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung**

Die Rezidivrate ist bei Patienten, bei denen eine Knochenbeteiligung diagnostiziert wurde, höher. Außerdem verkürzte sich die Zeit bis zum zweiten Rezidiv deutlich mit durchschnittlich 4 Monaten bei Patienten mit Knochenbeteiligung zu 8,8 Monaten bis zum zweiten Rezidiv bei der Patientengruppe ohne Knochenbeteiligung. Ein geringer zeitlicher Unterschied fand sich bei der durchschnittlichen Zeit bis zum Tod nach dem ersten Rezidiv mit 12,6 Monaten bei Patienten ohne Knochenbeteiligung und 9,5 Monaten bei Patienten mit Knochenbeteiligung.

Auch bei der Behandlung des zweiten Rezidivs wurden nochmals 22 Patienten operiert. Bei acht Patienten (38,1%) war keine Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen nachzuweisen, bei fünf (23,8%) war die Knochenbeteiligung positiv, bei acht Patienten fehlt die Angabe.

Von den acht Patienten ohne Knochenbeteiligung starben sechs an der Tumorkrankheit durchschnittlich 13 Monate nach Auftreten des zweiten Rezidivs, ein Patient starb postope-



rativ, ein Patient erlitt nach 48 Monaten ein drittes Rezidiv und verstarb 27 Monate später. Ähnlich gestaltet sich der Verlauf bei den fünf Patienten mit Knochenbeteiligung. Vier verstarben an der Tumorkrankheit, aber die Zeitspanne war mit 9,7 Monaten kürzer als bei den Patienten ohne Knochenbeteiligung. In dieser Gruppe überlebte ein Patient.

#### 4.10 Tumorlokalisation

Um den Einfluss der Tumorlokalisation auf die Rezidivrate und den Ausgang der Erkrankung zu ermitteln, wurden von den 308 Patienten, die im genannten Zeitraum wegen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle behandelt wurden, die Tumorlokalisation erfasst und die Rezidivrate in den einzelnen Gruppen ausgewertet.

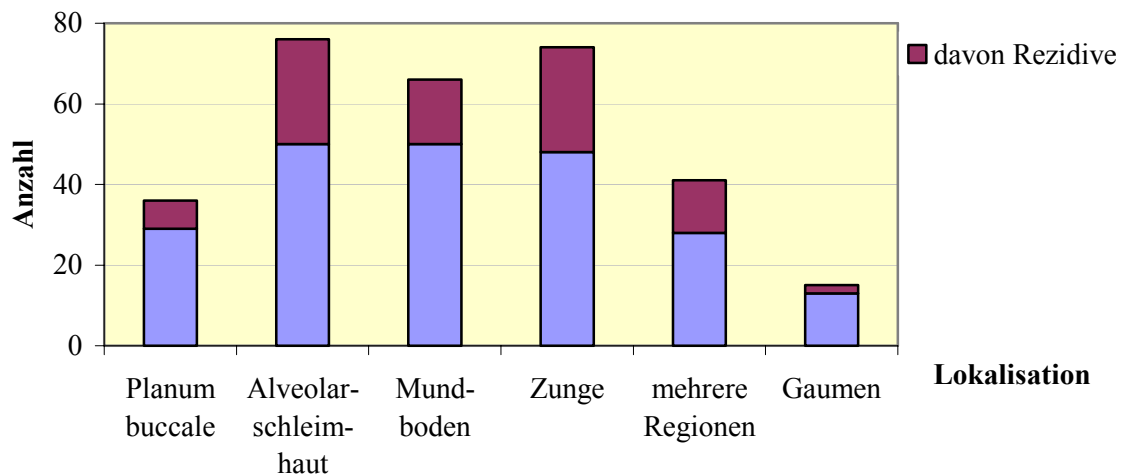
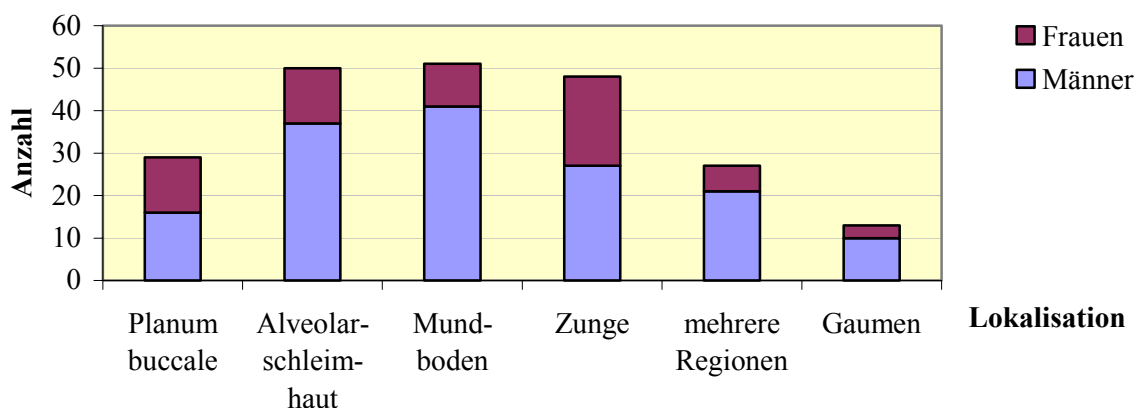


Abbildung 4.13: Tumorlokalisation gesamt mit Rezidivrate

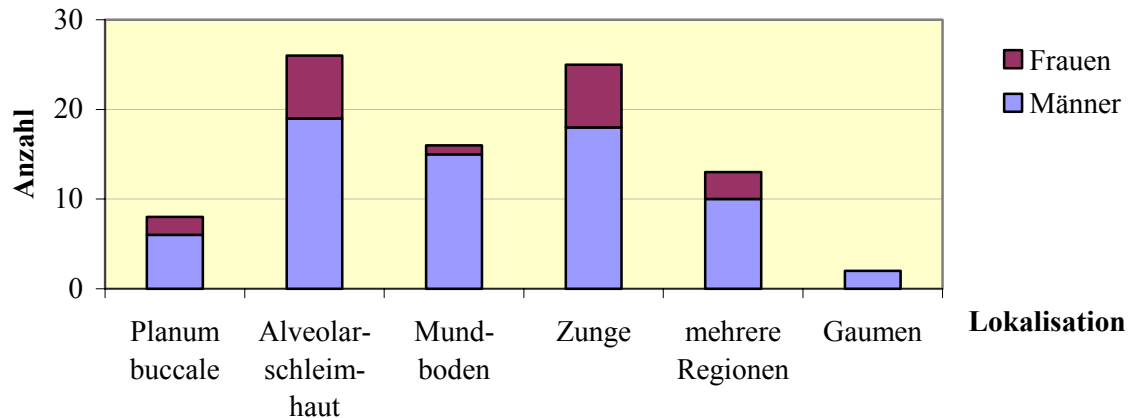
Die Abbildung 4.13 veranschaulicht die Tumorlokalisation bei allen betroffenen Patienten und die Rezidivrate bei den einzelnen Lokalisationen. Plattenepithelkarzinome der Alveolarschleimhaut und der Zunge waren mit 76 und 74 Patienten am häufigsten vertreten. Aus diesen beiden Gruppen musste auch der höchste Anteil von Rezidiven diagnostiziert werden. 34,2% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Alveolarschleimhaut und 35,1% der Patienten mit Zungenkarzinom erkrankten nochmals. War das Planum buccale betroffen, trat ein Rezidiv bei 19,4% der Patienten auf, war der Tumor im Bereich des Mundbodens lokalisiert bei 24,2%, waren mehrere Regionen vom Karzinom betroffen, traten 31,7% Rezidive auf.

Außerdem erfolgte die Auswertung nach Geschlecht und Tumorlokalisation bei den 218 Patienten, die nur am Primärtumor erkrankten, und den 90 Rezidivpatienten. Das Ergebnis zeigen die folgenden zwei Abbildungen:



**Abbildung 4.14: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation ohne Rezidiv**

Bei Frauen mit nur einer Erkrankung war der Anteil von Zungenkarzinomen auffallend hoch. Die Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten veranschaulicht die Abbildung 4.15.



**Abbildung 4.15: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation bei Rezidiv**

Um zu ermitteln, ob die Tumorlokalisation eine Auswirkung auf den Zeitabstand bis zum ersten Rezidiv bzw. für die Überlebenszeit hat, wurden das Auftreten von Tumorrezidiven, Lymphknotenmetastasen und das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen ausgewertet. Beim Plattenepithelkarzinom der Alveolarschleimhaut trat das erste Rezidiv durchschnittlich nach 15,1 Monaten auf. Bei den anderen Lokalisationen ergaben sich folgende Zeiten: 21 Monate Planum buccale, 20,2 Monate Mundboden, 17,7 Monate Zunge und 22,6 Monate, wenn mehrere Regionen vom Tumor betroffen waren, 37,5

Monate Gaumen. Für die Berechnung dieser durchschnittlichen Zeiten bis zum ersten Rezidiv wurden Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gemeinsam betrachtet.

Eine Auswertung der Zeitdauer von der Primärbehandlung bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidivs bzw. der ersten Lymphknotenmetastase zeigt die folgende Tabelle.

Lokalisation Rezidive/ Metastasen	Planum buccale	Alveolar- schleim- haut	Mund- boden	Zunge	Mehrere Regionen	Gau- men
<b>Tumorrezidiv</b>	26,5	15,4	28,1	17,1	26,9	59
<b>Lymphknotenmetasta- sen</b>	4,5	17,6	3,8	22,0	27,0	-
<b>Lymphknotenmetasta- sen und Tumorrezidiv</b>	-	9,2	23,0	4,0	8,3	16
<b>Durchschnitt</b>	21,0	15,1	20,2	17,7	22,6	37,5

Tabelle 4.6: Zeitraum in Monaten von der Erstbehandlung bis zum ersten Rezidiv

Die aus der Tabelle ersichtlichen sehr unterschiedlichen Zeiten ergeben sich daraus, dass in den einzelnen Gruppen zum Teil nur wenige Patienten einzuordnen waren und ein Fehler der kleinen Zahl möglich ist.

Die durchschnittliche Überlebenszeit von der Ersterkrankung bis zum Tod bei den verschiedenen Tumorlokalisationen wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht.

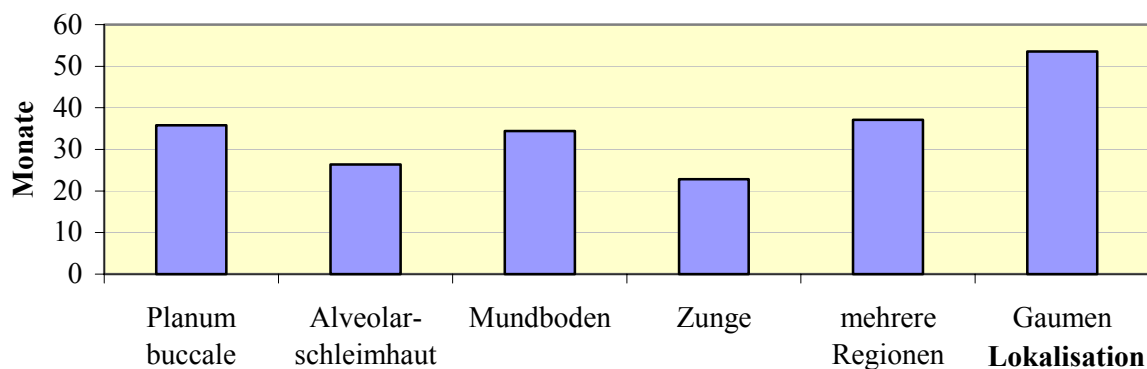


Abbildung 4.16: Durchschnittliche Überlebenszeit

Wenn Alveolarschleimhaut und Zunge betroffen waren, konnte eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit der betroffenen Patienten festgestellt werden.

Die überlebenden Patienten zeigten folgende Tumorlokalisationen: einmal Planum buccale, dreimal Alveolarschleimhaut, zweimal Zunge, zweimal Mundboden und bei zwei Patienten waren mehrere Regionen betroffen.

Unabhängig von der Tumorlokalisation wurde das Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen nach der Erstbehandlung ausgewertet. Von den 90 betroffenen Patienten musste nach Therapie des Primärtumors bei 57 Patienten (63,3%) ein Tumorrezidiv registriert werden, nach einer durchschnittlichen Zeit von 21,9 Monaten. Lymphknotenmetastasen traten bei 23 Patienten (25,5%) nach durchschnittlich 15,4 Monaten auf. Ein gleichzeitiges Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen musste bei zehn Patienten festgestellt werden (11,1%). In dieser Gruppe verkürzte sich die Zeit von der Behandlung des Primärtumors bis zum Auftreten des ersten Rezidivs auf 11,1 Monate.

Werden Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gemeinsam betrachtet, konnte eine durchschnittliche Zeit von 19,2 Monaten von der Erstbehandlung bis zum Auftreten des ersten Rezidivs ermittelt werden.

69 der 90 Patienten (76,7%) erlitten innerhalb von zwei Jahren eine Tumorrezidiv und/oder eine Lymphknotenmetastase, 46 Patienten (51,1%) im ersten Jahr, 23 Patienten (25,6%) im zweiten Jahr. Nur bei 21 Patienten (23,3%) wurde das erste Rezidiv nach dem zweiten Jahr festgestellt.

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Auftreten von Tumorrezidiven betrug 33,2 Monate, nach Lymphknotenmetastasen 24 Monate, trat ein Tumorrezidiv und eine Lymphknotenmetastase gleichzeitig auf, betrug die Zeit 23,7 Monate. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die an den Folgen des Tumors verstarben.

43 der 90 Rezidivpatienten (47,8%) erlitten noch ein zweites Rezidiv. Bei 29 dieser 43 Patienten (67,4%) mussten Tumorrezidive festgestellt werden, bei zehn Patienten (23,3%) Lymphknotenmetastasen, bei vier Betroffenen (9,3%) zeigten sich Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gleichzeitig. Nur fünf der Tumorrezidive, drei der Lymphknotenmetastasen und eines beim gleichzeitigen Auftreten von Tumorrezidiv und Lymphknotenmetastase ereigneten sich im zweiten Jahr nach Behandlung des ersten Rezidivs, eine weitere Lymphknotenmetastase trat nach 28 Monaten auf. Alle anderen traten innerhalb eines Jahres auf. Die durchschnittliche Zeit zwischen Behandlung des ersten und Auftreten des zweiten Rezidivs (alle Rezidive und Metastasen gleichzeitig betrachtet) beträgt 8,7 Monate. Bei den zehn Patienten, die die Tumorkrankheit überlebten, wurden bei sieben Patienten Tumorrezidive, bei einem Patienten Lymphknotenmetastasen und bei zwei Patienten das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen diagnostiziert und behandelt.

## 4.11 Resektatrand

Bei der Untersuchung, ob tumorfreie Resektatränder einen Einfluss auf den Zeitraum zum nächsten Rezidiv haben, konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden.

Von den 90 Patienten, die später Rezidive erlitten, wurden 78 bei der Primärerkrankung operiert.

Bei 62 Patienten (79,5%) wurden die Resektatränder als tumorfrei befundet, bei 15 (19,2%) waren Tumorzellen nachzuweisen, bei einem Patienten (1,3%) existierte keine Angabe.

Bei den 62 Patienten mit tumorfreien Resektaträndern erfolgte bei 43,5% zur Operation eine Zusatzbehandlung im Sinne einer Radiatio, Zytostatikatherapie oder einer Kombination beider Verfahren. Bei den 15 Patienten mit positiven Resektaträndern war bei 46,7% eine zusätzliche Behandlung angegeben.

Das erste Rezidiv trat bei Patienten mit negativen Resektaträndern nach durchschnittlich 22,5 Monaten auf. Bei Patienten mit positiven Resektaträndern wurde das erste Rezidiv im Durchschnitt nach 21 Monaten diagnostiziert, wobei 66,7% Lokalrezidive waren.

Beim Auftreten des ersten Rezidivs wurden von den 90 betroffenen Patienten 71 (78,9%) operiert, 45 (63,4%) im Gesunden, 23 (32,3%) nicht im Gesunden und von drei Patienten (4,2%) existieren keine Angaben.

Bei den 45 Patienten mit tumorfreien Resektaträndern erfolgte bei 51,1% eine Zusatzbehandlung. Bei positiven Resektaträndern war dies bei 47,8% der Fall.

Das zweite Rezidiv trat bei Patienten mit negativen Resektaträndern nach durchschnittlich 9,7 Monaten und bei Patienten mit positiven Resektaträndern (68,8% Tumorrezidive) im Mittel nach 7,3 Monaten auf. Es gab demzufolge bis zum Auftreten des nächsten Rezidivs zwischen positiven und negativen Resektaträndern nur einen geringen Zeitunterschied.

Die folgende Abbildung veranschaulicht den weiteren Verlauf der Krankheit nach dem ersten Rezidiv in Abhängigkeit von den Tumorresektaträndern.

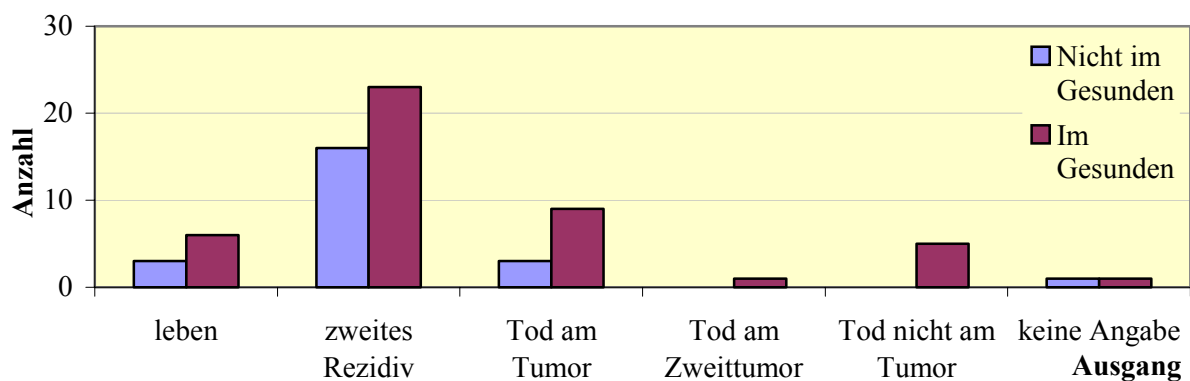


Abbildung 4.17: Krankheitsverlauf nach erstem Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektatrand

So trat bei 51,1% der Patienten, welche im Gesunden operiert wurden, ein zweites Rezidiv auf, bei positiven Resektaträndern sind es 69,6%. Wiederum wurden ca. 70% Tumorrezidive festgestellt. Die Zeit bis zum zweiten Rezidiv ist, wie erwähnt, mit 7,3 und 9,7 Monaten leicht different.

Die Überlebensrate betrug bei  $R_0$  13,3% und bei positivem Randschnitt 13%.

43 der 90 Patienten erlitten ein zweites Rezidiv. Von diesen Patienten wurden 22 operiert. Dabei waren bei zwölf Patienten (54,5%) noch Tumorreste in den Resektaträndern nachweisbar, neun Patienten (40,9%) konnten im Gesunden operiert werden. Bei einem Patienten (4,5%) fehlt die Angabe. Von den neun Patienten, die beim zweiten Rezidiv im Gesunden operiert werden konnten, erhielten vier (44,4%) eine zusätzliche Zytostatikatherapie. In der Gruppe, in welcher die Resektatränder nicht tumorfrei waren, erhielten 33,3% der Patienten eine Radiatio, Zytostatikatherapie oder eine Kombinationsbehandlung. Von den Patienten, bei denen die Operationsränder tumorfrei waren, überlebte ein Patient das zweite Rezidiv. Fünf Patienten verstarben nach ca. 14 Monaten an den Folgen des Tumors. Ein Patient verstarb an einer Pneumonie, ein Patient erlitt ein drittes Rezidiv und starb trotz Behandlung an den Folgen des Tumors. Einmal war der Ausgang nicht zu ermitteln.

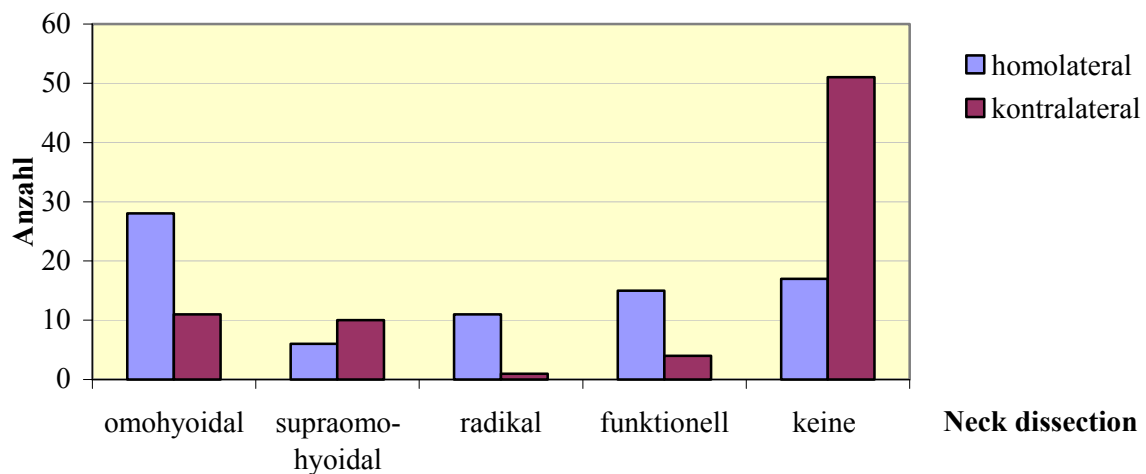
Von den zwölf Patienten, die nicht im Gesunden operiert werden konnten, trat der tumorbedingte Tod bei zehn Patienten (83,3%) nach durchschnittlich 12,6 Monaten ein (Zeitspanne von einem Monat bis 43 Monaten). Ein Patient verstarb an Herz-Kreislauf-Versagen nach Operation des zweiten Rezidivs, ein Patient verstarb an anderer Ursache 13 Jahre nach der Operation des zweiten Rezidivs.

#### **4.12 Neck dissection**

Die Auswertung der Halsbehandlungen erfolgte unter Berücksichtigung der verschiedenen Varianten der Neck dissection und deren Anzahl bezogen auf die operierten Patienten bei Erstbehandlung als auch bei der Therapie des ersten und zweiten Rezidivs. Von den 90 betroffenen Rezidivpatienten wurden 78 bei der Erstbehandlung operiert. 60 dieser operierten Patienten (76,9%) erhielten neben der Operation des Primärtumors eine Neck dissection homolateral, 17 (33,3%) zusätzlich eine Neck dissection auf der Gegenseite, bei einem Patienten (1,3%) war keine Angabe zur Neck dissection zu ermitteln. 17 Patienten (21,8%) erhielten bei Erstbehandlung keine Neck dissection. Bei diesen Patienten war der TN-Status folgendermaßen verteilt: fünfmal  $T_1N_0$ , viermal  $T_2N_0$ , dreimal  $T_2N_1$ , einmal  $T_3N_0$ , einmal  $T_4N_0$ , zweimal  $T_4N_1$ , zweimal  $T_4N_2$ , einmal existierte keine Angabe. Die Überlebenszeit der

Patienten ohne primäre Neck dissection betrug 30,3 Monate. Bei den Patienten mit Neck dissection verlängerte sich die Überlebenszeit auf 34,5 Monate.

Die Abbildung 4.18 zeigt die zahlenmäßige Verteilung der verschiedenen Neck dissectiones bei der Primärbehandlung.



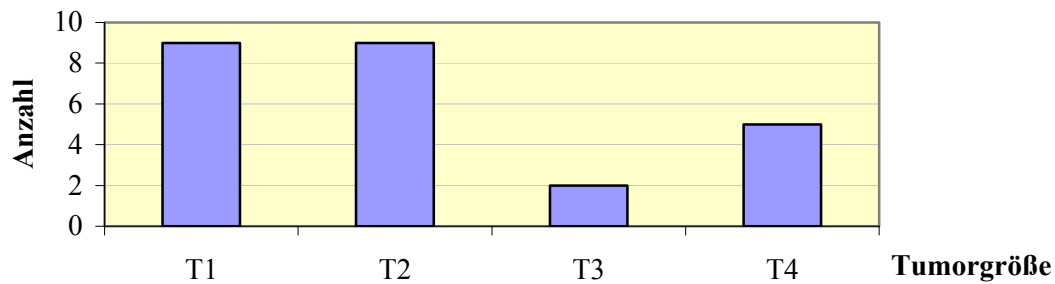
**Abbildung 4.18: Neck dissection homolateral und kontralateral bei Erstbehandlung**

Bei Erstbehandlung wurde bei den primär operierten Patienten in 21,8% homolateral und 66,2% kontralateral keine Neck dissection durchgeführt, also erhielten 76,9% der operierten Patienten bei Erstoperation mindestens einseitig eine Neck dissection.

Die Anzahl der durchgeführten Halsbehandlungen ist bis auf die supraomohyoidale Neck dissection homolateral deutlich größer als kontralateral. Die omohyoidale Neck dissection wurde in 46,6%, eine funktionelle Neck dissection in 25% und die radikale Neck dissection in 18,3% homolateral durchgeführt. Eine supraomohyoidale Halsausräumung wurde seltener angegeben.

Bei 15 Patienten musste der präoperativ erhobene Lymphknotenstatus postoperativ geändert werden. Bei 10 Patienten ergab sich eine Verbesserung, bei fünf Patienten verschlechterte sich der Lymphknotenstatus.

Von 39 Patienten mit präoperativ befundeten N<sub>0</sub>-Hals erhielten 25 eine Neck dissection. Dies entspricht 64,1% der Patienten mit N<sub>0</sub>-Hals. Die Abbildung 4.19 zeigt die Tumorgößen bei den betroffenen Patienten.



**Abbildung 4.19: Tumorgröße bei N0-Hals von Patienten mit Neck dissection**

Die Behandlung des N<sub>0</sub>-Halses erfolgte fünfmal mit radikaler Neck dissection, dabei wurde präoperativ einmal T<sub>1</sub>, zweimal T<sub>2</sub> und zweimal T<sub>4</sub> festgestellt. Der Lymphknotenbefund musste in keinem Fall postoperativ geändert werden. Des Weiteren wurden am N<sub>0</sub>-Hals folgende Varianten der Neck dissection durchgeführt: 14mal omohyoidal, fünfmal funktionell und einmal supraomohyoidal.

Beim Vergleich der Zeitspanne von der Operation des Primärtumors bis zum ersten Rezidiv bei den Patienten mit N<sub>0</sub>-Hals fällt auf, dass bei den Patienten, die mit einer zusätzlichen Neck dissection behandelt wurden, das erste Rezidiv durchschnittlich nach 20,8 Monaten auftrat, unabhängig ob eine radikale oder eine andere Art der Halsbehandlung durchgeführt wurde. Bei der Gruppe von Patienten, die beim klinisch negativen Hals keine Neck dissection erhielten, trat das erste Rezidiv im Mittel nach 21,2 Monaten auf.

Bei der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Neck dissection unabhängig vom TN-Status kann ein geringer Vorteil der Neck dissection herausgestellt werden. Bei den Patienten, die eine Neck dissection bei Erstoperation erhielten, trat das erste Rezidiv nach durchschnittlich 21 Monaten auf. In der Patientengruppe ohne Neck dissection musste das erste Rezidiv nach durchschnittlich 18,5 Monaten diagnostiziert werden.

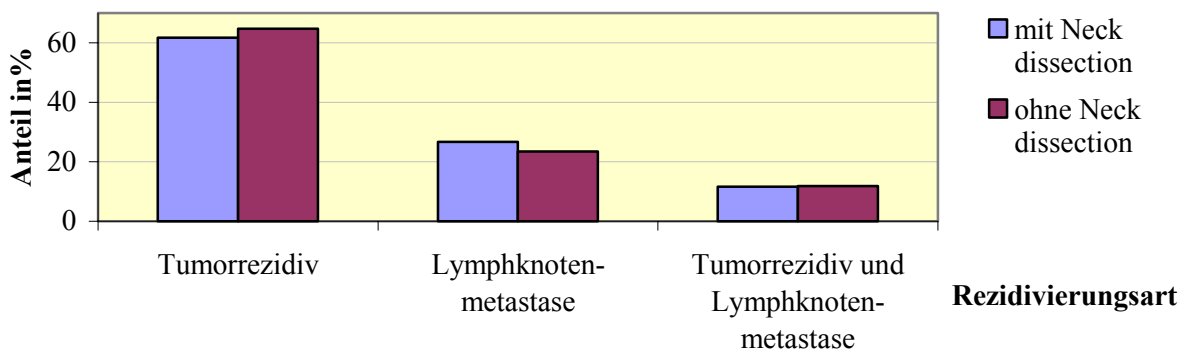
Beim Vergleich der Patientengruppe, die bei der Behandlung des Primärtumors eine radikale Neck dissection erhielt, mit der Patientengruppe, bei welcher eine omohyoidale, supraomohyoidale oder funktionelle Neck dissection bei Erstbehandlung durchgeführt wurde, fiel auf, dass die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv nach einer radikalen Neck dissection 30,3 Monate betrug, die Zeit von der ersten Behandlung bis zum Tod war durchschnittlich 52,8 Monate. Vier Patienten in dieser Gruppe überlebten. Das ist fast die Hälfte der Patienten, die die Tumorkrankheit überlebten und 33% aller Patienten, die bei Erstbehandlung eine radikale Neck dissection erhielten.

In der Patientengruppe, die neben der Operation des Primärtumors eine omohyoidale, supraomohyoidale oder funktionelle Neck dissection erhielt, trat das erste Rezidiv nach 19,2



Monaten auf. Die Zeitspanne bis zum Tod betrug 32,5 Monate. Auch in dieser Gruppe überlebten vier Patienten.

Metastasen bzw. Rezidive traten mit und ohne Neck dissection bei Erstbehandlung fast gleich häufig auf, was die folgende Abbildung zeigt.



**Abbildung 4.20: Rezidivierungsarten in Abhängigkeit von der Neck dissection**

Vergleicht man die Art der Rezidive in Bezug auf die angewendete Neck dissection, war folgendes festzustellen: nach **radikaler** Neck dissection traten in 54,5% Tumorrezidive und in 27,3% Lymphknotenmetastasen auf. Bei 18,2% der Patienten musste das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen registriert werden.

Bei der gemeinsamen Auswertung von omohyoidaler, supraomohyoidaler und funktioneller Neck dissection bei Erstbehandlung traten Tumorrezidive in 63,3% auf, Lymphknotenmetastasen in 26,5% und in 10,2% Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen.

Eine radikale Neck dissection wurde bei Erstbehandlung in 18,3% der Fälle (elf Patienten) homolateral durchgeführt. Präoperativ waren bei diesen Patienten folgende Tumorgößen und Lymphknotenstadien angegeben: einmal  $T_1N_0$ , zweimal  $T_2N_0$ , dreimal  $T_2N_1$ , einmal  $T_2N_2$ , zweimal  $T_4N_0$ , einmal  $T_4N_1$ , einmal  $T_4N_2$ , einmal existierte keine Angabe. Der postoperative TN-Status verschlechterte sich bei einem Patienten von  $T_2N_1$  auf  $T_4N_2$ , einmal ergab sich eine Verbesserung von  $T_4N_2$  auf  $T_2N_0$ . Der Altersdurchschnitt dieser neun Männer und zwei Frauen, die mit einer radikalen Neck dissection behandelt wurden, betrug 51 Jahre. Nur zwei Patienten waren älter als 60 Jahre (63 und 74).

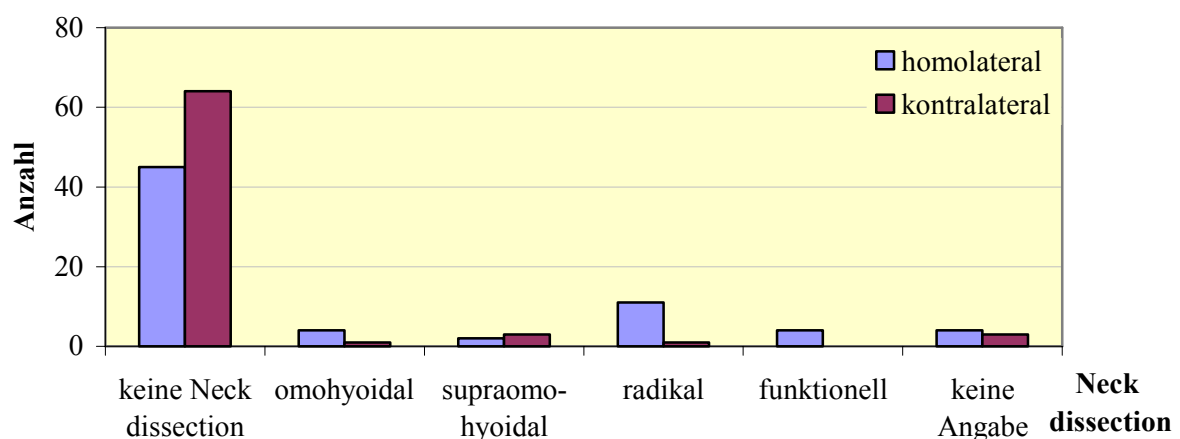
Es fiel auf, dass fünf dieser elf primär durchgeführten radikalen Neck dissectiones bei Patienten mit Zungenkarzinom durchgeführt wurden. Das sind 20% der Patienten mit Zungenkarzinom, die primär mit radikalen Neck dissectiones behandelt wurden.

Bei Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Alveolarschleimhaut erkrankten, wurden nur 7,7% der Patienten primär mit einer radikalen Neck dissection behandelt. Beim

Karzinombefall mehrerer Regionen der Mundhöhle waren es 15,4%, 12,2% beim Karzinom des Planum buccale. War das Plattenepithelkarzinom im Mundboden lokalisiert, wurde keiner der Patienten mit einer primären radikalen Neck dissection behandelt.

Bei der Behandlung des ersten Rezidivs konnten bei den 90 betroffenen Patienten verschiedene Therapieoptionen festgestellt werden. Fünf Patienten, die bei der Erstbehandlung nicht operiert wurden, erhielten beim ersten Rezidiv eine operative Therapie, drei von ihnen neben der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms eine zusätzliche Neck dissection. Acht Patienten, bei denen bei der Operation des Primärtumors keine Neck dissection durchgeführt wurde, erhielten bei der Operation des ersten Rezidivs eine Neck dissection. 16 Patienten erhielten eine zweite Halsbehandlung bei der Therapie des ersten Rezidivs, neun davon eine radikale Halsausräumung.

Die Abbildung 4.21 gibt einen Überblick über die Art der Neck dissection bei der Therapie des ersten Rezidivs.



**Abbildung 4.21: Neck dissection homolateral und kontralateral bei erstem Rezidiv**

Auch bei der Behandlung des zweiten Rezidivs wurden noch drei Patienten mit Neck dissection homolateral behandelt, davon zweimal radikal. Bei einem dieser Patienten wurde bei der ersten Behandlung eine omohyoidale Neck dissection homolateral und beim ersten Rezidiv eine supraomohyoidale Neck dissection kontralateral durchgeführt. Der andere Patient erhielt bei der Erstbehandlung eine omohyoidale Halsbehandlung beidseits, beim ersten Rezidiv wurde keine Neck dissection durchgeführt. Der dritte Patient, welcher beim zweiten Rezidiv eine funktionelle Neck dissection erhielt, wurde bei den ersten beiden Behandlungen ohne Neck dissection therapiert. Kontralateral wurde beim zweiten Rezidiv in keinem Fall eine Neck dissection durchgeführt.

Von den 90 Patienten, die Rezidive erlitten, waren nur sechs Patienten zu verzeichnen, die während des gesamten Krankheitsverlaufs trotz operativer Behandlung keine Neck dissection erhielten.

Von den zehn Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit lebten, erhielten drei schon bei der Erstbehandlung eine radikale Neck dissection homolateral (einmal zusätzlich kontralateral). Bei zwei weiteren Patienten, die von der Tumorkrankheit geheilt werden konnten, wurde die radikale Neck dissection beim Auftreten des ersten Rezidivs durchgeführt. 50% der überlebenden Patienten wurden also mit einer radikalen Neck dissection bei Ersterkrankung bzw. erstem Rezidiv behandelt. Die beiden radikalen Neck dissectiones, die beim zweiten Rezidiv ausgeführt wurden, brachten keinen Erfolg mehr.

### **4.13 Therapieverfahren**

Die Auswertung der verschiedenen Therapieverfahren bei der Versorgung des Primärtumors bzw. des ersten und zweiten Rezidivs erbrachte folgende Ergebnisse.

Die schlechtesten Chancen hatten Patienten, die schon bei der Primärbehandlung nicht operiert wurden. Bei diesen elf Patienten wurden ausnahmslos die Tumorgrößen 3 und 4 diagnostiziert. Der Lymphknotenbefund war mit zwei Ausnahmen ( $N_1$ ) als  $N_2$  und  $N_3$  befundet. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 54 Jahre (28 bis 75 Jahre). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs betrug im Durchschnitt 5,8 Monate.

Von allen untersuchten Patienten gibt es nur sechs, die im Laufe der Erkrankung (Erstbehandlung, erstes und zweites Rezidiv) nicht operativ behandelt wurden. Die durchschnittliche Lebensdauer dieser Patienten betrug 15,6 Monate. In der Patientengruppe ohne operative Therapie gab es keine Patienten, die überlebt haben. Erfolgte schon bei der Primärversorgung eine Operation bzw. Operation und tumorspezifische Zusatztherapie, verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs auf 21,4 Monate. Die zusätzliche Verabreichung von Zytostatika, Strahlentherapie oder einer kombinierten Radio-Chemotherapie bei der Ersterkrankung erbrachte in dieser Untersuchung keine Verbesserung bezüglich einer Verlängerung des Zeitintervalls bis zum ersten Rezidiv. Auch die Gesamtlebenszeit unterschied sich in den Gruppen alleinige Operation und Operation mit zusätzlicher Therapie kaum.

Bei der Therapie des ersten Rezidivs erhielten alle 90 Patienten nochmals eine tumorspezifische Behandlung, 19 Patienten jedoch ohne Operation.

Die Zeitintervalle bis zum Auftreten des zweiten Rezidivs unterschieden sich in der Gruppe ohne Operation (8,9 Monate), alleinige Operation (8,7 Monate) und Operation mit Zusatzbehandlung (6,5 Monate) kaum. Die Gesamtüberlebenszeit seit Krankheitsbeginn ist allerdings in der Gruppe ohne Operation deutlich kürzer. Nach der Behandlung des ersten Rezidivs überlebten fünf Patienten, die eine alleinige Operation erhielten. Zwei Patienten überlebten nach Operation mit postoperativer Strahlentherapie und zwei nach Operation mit kombinierter Radiochemotherapie (einmal postoperative Radiotherapie und intraarterielle Chemotherapie, einmal postoperative Radiochemotherapie).

Untersucht man den Verlauf nach der Behandlung des zweiten Rezidivs fällt auf, dass die mittlere Zeitspanne bis zum Tod nach Auftreten des zweiten Rezidivs bei den Patienten, die nicht operiert wurden, aber noch eine tumorspezifische Therapie erhielten, mit 6,4 Monaten sehr kurz ist. Die nochmalige operative Therapie erbrachte einen deutlichen Zeitgewinn bis zum Tod (20,6 Monate). Die Patienten, die zur Operation eine zusätzliche Radio-, Chemo- oder kombinierte Radiochemotherapie erhielten, profitierten in dieser Untersuchung bezüglich der Überlebenszeit nicht davon. Ein Patient überlebte das zweite Rezidiv nach Operation und postoperativer Chemotherapie. Ein Patient erlitt 48 Monate nach der Operation des zweiten Rezidivs ein drittes Rezidiv und verstarb nach weiteren 27 Monaten an seinem Tumorleiden.

Beim zweiten Rezidiv konnten zehn Patienten nur noch palliativ behandelt werden. Sie verstarben durchschnittlich 3,1 Monate nach Auftreten des zweiten Rezidivs an der Grundkrankheit. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser zehn Tumorpatienten betrug 29,1 Monate ab Erstbehandlung.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Zeitabläufe bis zum nächsten Rezidiv bzw. bis zum Tod in Abhängigkeit von den Therapieformen. Auch hier können Fehler der kleinen Zahl auftreten, da in verschiedenen Therapiegruppen nur wenige Patienten einzuordnen waren.

	Therapieformen <sup>1</sup>					
	Keine Op	Op	Op + R	Op + Z	Op + R + Z	Op + Zusatz
<u>Erstbehandlung:</u>	11 Pat.	45 Pat.	13 Pat.	7 Pat.	13 Pat.	33 Pat.
Zeit zum 1. Rezidiv (Mo.)	5,8	21,1	20,5	35,0	15,9	21,8
Überlebenszeit (Mo.)	15,8	37,2	32,8	27,0	30,2	30,7
<u>Beh. 1. Rezidiv</u>	19 Pat.	37 Pat.	21 Pat.	8 Pat.	5 Pat.	34 Pat.
Zeit zum 2. Rezidiv (Mo.)	9,8	8,7	10,3	4,7	4,0	8,3
Zeit 1. Rez. bis Tod (Mo.)	7,2	14,4	13,3	51,0	8,0	19,8
Überlebenszeit (Mo.)	19,5	37,4	34,4	41,6	39,3	36,8
Überlebende Patienten	0	5	2	0	2	4
Verschollene Patienten	4	1	0	0	1	1
An anderer Ursache verstorbene Patienten	0	2	2	1	0	3
Tod postoperativ	0	1	0	0	0	0
Tod am Zweitumor	0	0	1	0	0	1
<u>Beh. 2. Rezidiv</u>	11 Pat.	13 Pat.	1 Pat.	6 Pat.	2 Pat.	9 Pat.
Zeit 2. Rez. bis Tod (Mo.)	6,4	20,6	13	6,6	5,5	7,0
Überlebenszeit (Mo.)	23,9	43,3	45,0	36,7	21	33,4
Überlebende Patienten	0	0	0	1	0	1
Verschollene Patienten	0	1	0	0	0	0
An anderer Ursache verstorbene Patienten	0	3	0	0	0	0
Tod postoperativ	0	1	0	1	0	1
3. Rezidiv	0	1	0	0	0	0

**Tabelle 4.7: Auswirkungen der Therapieformen auf den Verlauf der Erkrankung**

## 4.14 Diagnoseverfahren

Bei der Auswertung der Diagnoseverfahren wurden folgende Methoden erfasst: Feinnadelbiopsie, Probeexzision, Schnellschnittuntersuchung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie und nuklearmedizinische Untersuchung.

Da sich der Behandlungszeitraum der in diese Untersuchung einbezogenen Patienten von 1984 bis 2000 erstreckte, änderten sich die Diagnoseverfahren wesentlich. Erst 1987 wurde die CT-Diagnostik und 1996 die MRT im Klinikum Chemnitz eingeführt. Die letztgenannte Untersuchung hatte also nur für die Diagnostik der in den letzten Jahren Ersterkrankten eine Bedeutung, konnte aber schon längere Zeit als Untersuchungsmaßnahme bei Auftreten der Rezidive verwendet werden.

<sup>1</sup> Untersucht wurden die Therapieformen keine Operation (keine Op), nur Operation (Op), Operation mit zusätzlicher Radiatherapie (Op + R), Operation mit Zytostatikatherapie (Op + Z), Operation mit Radiotherapie und Zytostatikatherapie (Op + R + Z) und Operation mit gesamt möglichen Zusatzbehandlungen (Op + Zusatz).

Die entscheidende Bedeutung der Probeexzision hat sich über die Jahre nicht verändert. Auch die Feinnadelbiopsie wird weiterhin eingesetzt. Diese Untersuchungen wurden zur Feststellung der Histologie des Tumors als auch des Lymphknotens durchgeführt. Das Ergebnis der insgesamt 75mal durchgeführten Probeexzisionen bzw. 40mal durchgeführten Feinnadelbiopsie bestätigte sich intraoperativ bis auf sechs falsch negative Befunde.

Bei der Anwendung der Computertomographie, die ab 1987 möglich war, fällt auf, dass bei den 137 durchgeführten Untersuchungen das Ergebnis 79mal richtig positiv und 24mal richtig negativ war. Siebenmal erbrachte die Untersuchung ein falsch negatives und viermal ein falsch positives Ergebnis. Bei 23 Patienten war eine eindeutige Aussage durch den Radiologen nicht möglich. Die Befunde von Tumor- und Lymphknotendiagnostik wurden in dieser Aussage zusammengefasst.

Die Sonographie fällt hinter der invasiven Diagnostik und der CT zahlenmäßig deutlich ab. Insgesamt war aus den Krankenakten nur bei 23 Patienten eine sonographische Untersuchung zu eruieren. Dabei konnte der Untersucher zweimal keinen eindeutigen Befund erstellen, einmal war die Aussage falsch negativ, die übrigen Ergebnisse bestätigten sich intraoperativ und histologisch.

Eine nuklearmedizinische Untersuchung wurde bei 25 Patienten durchgeführt. Zwölfmal konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden, einmal war das Ergebnis falsch positiv. Die 17mal durchgeführten MRT-Untersuchungen brachten 14 richtig positive bzw. richtig negative Befunde. Dreimal war keine eindeutige Aussage zu treffen.

## **5 Diskussion**

Im folgenden Abschnitt werden die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse diskutiert und mit Untersuchungen verschiedener Autoren verglichen, um Gemeinsamkeiten bzw. Abweichungen erkennen zu können.

### **5.1 Geschlechtsverteilung**

Bei der Auswertung der Krankenakten von 308 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, die von 1984 bis 2000 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Chemnitz behandelt wurden, fällt auf, dass der Anteil der Männer rund drei Viertel des Patientenkollektivs bildet. Das deckt sich mit den Angaben von Howaldt et al. [102] und Lang [56], bei denen die Männer 77% der gemeldeten Fälle darstellen. Auch in einer Studie von Jaehne et al. [42] waren die männlichen Patienten überdurchschnittlich mit 78,8% vertreten.

Reuther et al. [72] ermittelten ebenfalls ein Verhältnis von drei zu eins. Im Zentralregister des DÖSAK waren zwischen 1989 und 1997 die Männer ebenfalls mit 77,7%, die Frauen mit 22,3% betroffen [104].

Das prozentuale Verhältnis von Männern und Frauen blieb in dieser Auswertung bei Ersterkrankung und zweitem Rezidiv fast gleich. Nur beim ersten Rezidiv war der Anteil der Frauen etwas geringer.

Eine Zunahme der Erkrankungsfälle bei Frauen kann an unserem Krankengut, im Gegensatz zur Aussage von Eßer [118], nicht gefunden werden.

## **5.2 Altersverteilung**

Der Altersdurchschnitt bei Männern ist mit 58,8 Jahren (alle an Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle behandelten Männer) und 56,8 Jahren (alle männlichen Rezidivpatienten) nur gering abweichend und deckt sich mit den Angaben von Howaldt et al. [102], die den Altersgipfel bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren angeben sowie mit Wittekind [92] und Jaehne [42], die 57,5 bzw. 54,3 Jahre angeben. Auch Reuther et al. [72] ermittelten einen Altersdurchschnitt der Tumorpatienten von 56,6 Jahren.

Die Aussage von Bootz/Bamberg [8], dass überwiegend 35-65jährige Männer betroffen sind, kann in dieser Arbeit nur zum Teil bestätigt werden, da die Erkrankungshäufigkeit in dieser Auswertung zehn Jahre später beginnt.

Der von Howaldt et al. [102] ermittelte Altersgipfel zwischen 50 und 75 Jahren bei Frauen spiegelte sich auch in dieser Auswertung wider. 14 der 20 betroffenen Rezidivpatientinnen waren älter als 65 Jahre, nur zwei unter 45 Jahren. Wittekind [92] ermittelte ein Durchschnittsalter von 63 Jahren bei Frauen. Die von dem DÖSAK zwischen 1989 und 1997 gesammelten Daten bestätigen ebenfalls einen Erkrankungsgipfel bei Männern zwischen 45 und 65 Jahren, bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren [104]. Vergleicht man das Alter von Männern und Frauen, so ist eindeutig festzustellen, dass der Erkrankungsbeginn bei Männern im früheren Lebensalter zu verzeichnen ist.

Im gesamten Untersuchungszeitraum verlagerte sich weder bei Männern noch bei Frauen der Krankheitsbeginn in das frühere Lebensalter, wie es von Eßer [118] beschrieben wurde.

### 5.3 Patientenzahlen

Bei der Auswertung der Anzahl der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle pro Jahr fällt auf, dass die Gesamtzahl der Patienten in den einzelnen Jahren deutlich schwankt. Die sehr niedrigen Behandlungszahlen im Jahr 1994 lassen sich retrospektiv nicht erklären. Insgesamt ist nur in den letzten drei Jahren ein Anstieg der Patientenzahlen festzustellen.

Lang et al. [56], Bootz/Bamberg [8], Ziegler/Stegmaier [96] und Bier [7] berichten von einer 2-3fachen Zunahme von bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in den letzten 20 bis 30 Jahren.

Betrachtet man die Anzahl der Patienten im untersuchten Zeitabschnitt von 1984 bis 2000, die an einem Rezidiv des Tumors erkrankten, ist ersichtlich, dass die absoluten Zahlen nicht in dem Maße schwanken wie die Gesamtbehandlungszahlen pro Jahrgang. Prozentual ergeben sich aber wieder erhebliche Unterschiede in der Rezidivrate, wie in der folgenden Abbildung dargestellt wird.

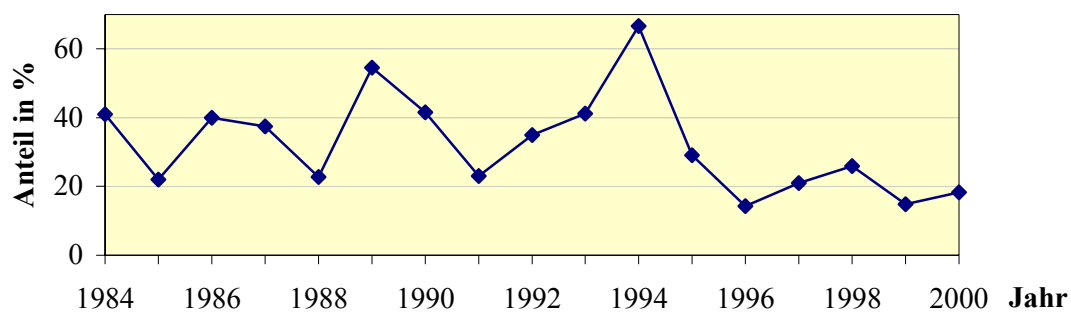


Abbildung 5.1: Prozentualer Anteil der Rezidivpatienten

Remmert et al. [70] ermittelten eine Rezidivrate von 23,2%, Haas et al. [37] gaben 25% erneutes Tumorwachstum an, in der Studie von Sagowski et al. [76] liegt diese bei 50%. Die in den angeführten Studien festgestellten Abweichungen der Rezidivraten werden durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt.

### 5.4 Ablauf der Erkrankung

Für die Bewertung von Patientenkollektiven gilt als Standard, dass 80% der Patienten die Zielgröße „5-Jahres-Überleben“ bzw. den Tod erreicht haben müssen, damit die Realität ausreichend abgebildet wird [102].



Von den 90 betroffenen Tumorrezidivpatienten, deren Krankengeschichten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, konnte der weitere Verlauf von sieben Patienten (7,8%) nicht verfolgt werden. Von 92,2% der Patienten konnte das Schicksal ermittelt werden, somit sind die Bewertungskriterien erfüllt.

Drei der 90 Patienten mit Tumorrezidiv verstarben postoperativ, ein Patient nach der Operation des ersten Rezidivs, zwei Patienten nach der des zweiten Rezidivs. Mit 3,3% postoperativer Sterbefälle ist die Zahl in diesem Patientenkollektiv recht hoch im Vergleich zu Eckel et al. [25], die eine Sterberate von 0,9% innerhalb von 30 Tagen nach chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit benignen und malignen Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich angaben. Die Diskrepanz lässt sich mit der durchweg schweren Erkrankung der hier betroffenen Patienten erklären. Klug et al. [46] geben sogar eine Rate postoperativer Todesfälle von 5% an.

Zehn Patienten (11,1%) überlebten die Tumorkrankheit. Davon hatten neun Patienten nur ein Rezidiv, ein Patient erlitt ein zweites Rezidiv. Diese Überlebensrate deckt sich mit den Untersuchungen von Kastenbauer/Wollenberg [43] und Haas et al. [37], die eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Rezidiv von 6-31% bzw. 14% angeben.

## **5.5 Stationäre Verweildauer**

Die Länge des stationären Aufenthalts ist ein Indikator, der vom Alter des Patienten, der Tumorlokalisation, dem Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen, dem Tumorstadium, von medizinisch-chirurgischen Komplikationen und von der Weiterentwicklung der Behandlungsqualität abhängt. Die spätere Lebensqualität wird von der Aufenthaltsdauer nicht beeinflusst [74]. Vergleicht man die Länge der stationären Behandlung bei Ersterkrankung, erstem und zweitem Rezidiv, ist ersichtlich, dass es bei der Therapie von Rezidiven keinen Trend zu längeren stationären Aufenthaltszeiten gibt.

## **5.6 Zeitanalysen**

Die in dieser Arbeit herausgestellte Verschleppungszeit von neun bis zwölf Wochen bei 4,5% der Patienten und 13,6% mit mehr als zwölf Wochen zwischen der ersten Arztkonsultation und dem Behandlungsbeginn in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Chemnitz ist bedenklich.

Was die deutliche Verzögerung bis zum Behandlungsbeginn in der Klinik bei fast 15% der Patienten bewirkte, war aus den Krankenakten nicht zu entnehmen. Eine mangelnde Bereitschaft bzw. Kapazität der Klinik, die betroffenen Patienten zu übernehmen, kann nicht als Ursache angesehen werden. Es ist möglich, dass die Schwere der Erkrankung bei der ambulanten Vorstellung nicht offensichtlich war, so dass sich noch unterschiedlich lange ambulante Behandlungsversuche an die erste Arztkonsultation anschlossen.

Tischendorf [120] stellt an der iatrogenen Verschleppungszeit und an falsch positiven und falsch negativen Diagnosen ebenfalls heraus, dass bei der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren unverändert Schwierigkeiten bestehen. In seiner Untersuchung lag die mittlere arztbezogenen Verschleppungszeit bei 2,8 Monaten. Er fand heraus, dass diese Zeitverzögerung bis zum Therapiebeginn nicht mit der Tumorausdehnung bei Behandlungsbeginn und der Prognose korreliert, sondern von anderen Faktoren mitbestimmt wird.

Auch Koscielny et al. [51] gaben an, dass sich die durch den Patienten verursachten Verzögerungszeiten nicht auf das Tumorstadium bei der Erstvorstellung auswirkte.

Reidick et al. [69] heben auch eine durchschnittliche Verzögerungszeit von 4,3 Monaten zwischen Auftreten der ersten Symptome und stationärer Aufnahme heraus. Die arztbezogene Verschleppungszeit gaben sie ebenfalls mit 2,8 Monaten an und nennen das als Ursache für den hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumoren bei Erstbehandlung.

## **5.7 Grading**

Bei der Auswertung des Tumorgrading fiel auf, dass Grading 1 und 2 mit 33,3% und 36,7% fast zu gleichen Anteilen auftraten. Undifferenzierte Karzinome fanden sich nur in 7,8% der Fälle. In 22,2% der Fälle fehlte die Angabe.

Howaldt et al. [102] fanden in ihrer Untersuchung dagegen zwei Drittel mäßig differenzierte Karzinome der Mundhöhle, Reuther et al. [72] 76,7%. Das Zentralregister des DÖSAK fand nur 14% G<sub>1</sub>-Tumoren, über 50% G<sub>2</sub> und 14% G<sub>3</sub>. Auch hier fehlte in 20% der Fälle eine Angabe [104].

Das Grading hatte einen Einfluss auf die Zeit zwischen Erstbehandlung und dem Auftreten des ersten Rezidivs. Waren die Zeiten bei Grading 1 und 2 mit 20,5 bzw. 21,5 Monaten fast gleich, so war diese Zeitspanne bei Grading 3 mit 8,4 Monaten deutlich verkürzt.

Die Aussage von Kurokawa et al. [55], dass bei mangelnder Differenzierung des Tumors die Lymphknotenmetastasierungsrate erhöht ist, konnte bestätigt werden. Eine Auswirkung auf die Überlebensrate, wie sie von Eßer [118] angegeben wurde, der eine höhere Überle-

bensrate bei Grad 1 oder 2 gegenüber Grad 3 fand, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. In der Patientengruppe, bei welcher das Karzinom mit Grading 1 befundet wurde, überlebten 4 von 30 Patienten, in der Gruppe mit Grading 2 überlebten 4 von 33 Patienten, in der Patientengruppe, bei welcher das Karzinom mit Grading 3 bewertet wurde, einer von sieben Patienten. Bei einem überlebenden Patienten existierte keine Grading-Angabe.

## 5.8 TNM-Klassifikation

In der vorliegenden Arbeit sind die Tumorgrößen 2 und 4 sowohl bei der Auswertung der prä- als auch der postoperativen Befunde in deutlich höherer Zahl vorgekommen als T<sub>1</sub> und T<sub>3</sub>. T<sub>2</sub> und T<sub>4</sub> wurden präoperativ in 31,1 bzw. 28,9% der Fälle diagnostiziert, T<sub>1</sub> und T<sub>3</sub> in 20 bzw. 16,7%.

Howaldt et al. [102] geben die Tumorgröße 4 mit über 40% an, T<sub>2</sub> folgt mit knapp 30%, T<sub>1</sub> mit ca. 20%. Die zahlenmäßig kleinste Patientengruppe war die mit Tumorgröße 3.

Bei Lang et al. [56] waren dagegen rund 80% der Patienten mit T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>-Tumoren der Mundhöhle angegeben. Reuther et al. [72] ermittelte in 54,3% der Fälle T<sub>4</sub>. In den Auswertungen des DÖSAK von 1989-1997 fanden sich T<sub>1</sub>-Tumoren mit einem Anteil von ca. 41%, T<sub>2</sub> mit 26%, T<sub>3</sub> mit knapp 5% und T<sub>4</sub> mit 26% [104].

Die Überlebenszeit von Patienten mit T<sub>1</sub>-Tumoren ist in dieser Arbeit bei Auswertung der prä- und postoperativen Befunde mit 37,1 bzw. 35,6 Monaten am höchsten. Bei der Tumorgröße 2 sank die Gesamtüberlebenszeit bei Betrachtung der postoperativen Befunde auf 29,5 Monate (präoperativ 32,6 Monate). Wurde die Tumorgröße 3 diagnostiziert, sank die Überlebenszeit auf 22 bzw. 26,6 Monate. Entgegen der Erwartung war die Überlebenszeit bei Tumorgröße 4 mit 32,6 Monaten (präoperativ) nicht schlechter als bei T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>.

Es muss auch festgestellt werden, dass bei zwei von zehn überlebenden Patienten schon präoperativ ein Tumorstadium 4 diagnostiziert wurde, welches sich postoperativ bestätigte. Bei einem überlebenden Patienten verschlechterte sich der präoperative Befund T<sub>2</sub> postoperativ auf T<sub>4</sub>. Bei 30% der überlebenden Patienten musste also eine Tumorgröße 4 festgestellt werden. Bei fünf weiteren Patienten, die die Tumorkrankheit überlebten, war T<sub>1</sub> prä- und postoperativ angegeben, bei einem Patienten fehlte die Angabe, bei einem anderen Patienten erfolgte die erste Operation in einer auswärtigen Klinik.

Die Feststellung von Eßer [118], Wesley et al. [90] und Remmert et al. [70], dass die Überlebenszeit und –wahrscheinlichkeit mit der Tumorgröße sinkt, kann in dieser Arbeit nicht eindeutig herausgestellt werden.

Bei der Auswertung der Lymphknotenbefunde fiel auf, dass postoperativ bei T<sub>1</sub> in 81,8% das Stadium N<sub>0</sub> diagnostiziert werden konnte. Bei T<sub>2</sub> waren 56% der Patienten ohne Lymphknotenbefall, bei T<sub>3</sub> 44,4% und bei T<sub>4</sub> 52,9%. Für T<sub>1</sub> - T<sub>3</sub> decken sich diese Ergebnisse mit denen von Remmert et al. [70]. Für T<sub>4</sub> geben diese rund 32,5% Metastasenfreiheit an, was in dieser Untersuchung weit überschritten wird. Homolaterale Lymphknoten (N<sub>1</sub>) traten bei T<sub>1</sub> bei 13,6% der Patienten auf, bei T<sub>2</sub> 28%, bei T<sub>3</sub> 33% und bei T<sub>4</sub> 29,4%. Kontralaterale Halslymphknoten wurden bei der Tumorgröße 1 in 4,5% der Fälle festgestellt. Bei T<sub>2</sub> waren es 16%, bei T<sub>3</sub> 11% und bei T<sub>4</sub> 17,6%. Fixierte Lymphknoten (N<sub>3</sub>) kamen mit 11% postoperativ nur bei Patienten vor, bei welchen die Tumorgröße 3 diagnostiziert wurde. Es ergab sich zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbefall kein eindeutiger Zusammenhang im Sinne eines vermehrten Lymphknotenbefalls bei steigender Tumorgröße. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Aussage von Remmert et al. [70], dass keine Korrelation zwischen T- und N-Kategorie erkennbar ist, denn auch in ihrer Auswertung waren bei Tumorgröße 1 und 2 18,2 bzw. 33,3% der Patienten von homolateralen Lymphknotenmetastasen betroffen, bei Tumorgröße 3 und 4 je 25% der Patienten. Lang et al. [56] stellen allerdings einen deutlich steigenden Lymphknotenbefall bei T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>-Tumoren heraus. Im Zentralregister des DÖSAK fanden sich nur Angaben zur pN-Klassifikation, aber nicht im Zusammenhang mit der Tumorgröße. N<sub>0</sub> wurde in 63%, N<sub>1</sub> in 14%, N<sub>2</sub> in 22% und N<sub>3</sub> in 0,2% der Fälle gefunden [104].

Betrachtet man die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und Auftreten des ersten Rezidivs, fällt auf, dass auch bei größeren Tumoren und vermehrten Lymphknotenbefall das Zeitintervall nicht kürzer wird. Das deckt sich nicht mit den Aussagen von Kainz/Bier [103] und Remmert et al. [70], die feststellen, dass sich die Zeitspanne zwischen Erstbehandlung und erstem Rezidiv mit steigendem Ausmaß der Metastasierung verkürzt.

Bei der Auswertung der Krankenakten fiel auf, dass nur bei 6,6% der Rezidivpatienten Fernmetastasen bzw. Zweitkarzinome auftraten (zweimal Ösophaguskarzinom, einmal Mammakarzinom, dreimal Lungenmetastasen). Das Auffinden von Fernmetastasen ist auch gekoppelt an die Durchführung von Sektionen. Da die Obduktionszahlen in den letzten Jahren deutlich rückläufig sind, bleiben Fernmetastasen unter Umständen unentdeckt.

Lippert/Werner [108] geben 15-20% Zweitkarzinome im Schleimhautbereich der oberen Luft- und Speisewege an, da ein großer Teil der Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankten, durch Tabak- und Alkoholkonsum eine vorgeschädigte Schleimhaut aufwiesen. Eßer et al. [27] geben eine Inzidenz von Zweittumoren zwischen 15

und 30% an. Kastenbauer/Wollenberg [43] sprechen von 5-25% Fernmetastasen bei Erst-diagnose.

Khuri et al. [45] konnten in ihrer Erhebung eine Rate von 3-7% Zweitkarzinomen finden, was sich mit den Ergebnis dieser Arbeit deckt. Di Martino et al. [20] gaben 7,7% an. Lang et al. [56] stellten einen niedrigeren Anteil von 2,2% Fernmetastasierung bzw. Zweittumoren bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich heraus. Im Zentralregister des DÖSAK von 1989 bis 1997 wurden 3,4% Zweittumoren und 6,2% Fernmetastasen angegeben.

## 5.9 Knochenbeteiligung

Bei der Auswertung der Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen musste bei den betroffenen Patienten bei Erstbehandlung eine Knochenbeteiligung von 23,1% festgestellt werden. Das deckt sich mit der Aussage von Schmelzeisen/Jundt [116], die eine Rate von tumorösen Knocheninfiltrationen zwischen 22% und 33% angaben. Brown et al. [11] ermittelten 48%. Tzadik et al. [84] fanden beim Karzinom der Mundhöhle einen Knochenbefall von 22%, aber 39% beim Alveolarschleimhautkarzinom.

Abbildung 5.2 veranschaulicht das Grading bei Patientengruppen mit und ohne Knochenbeteiligung.

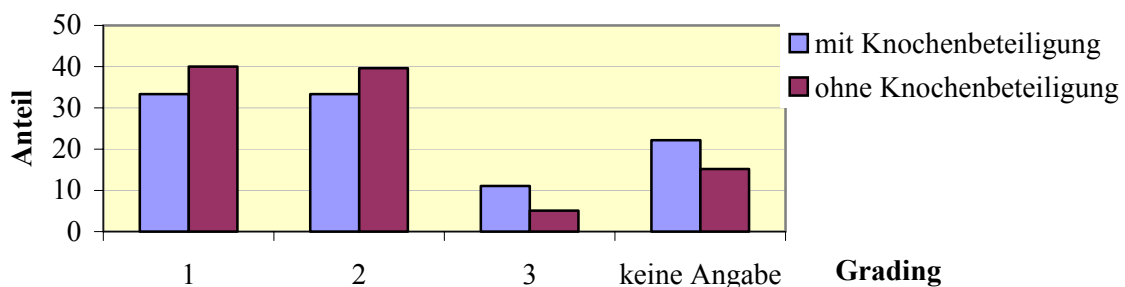


Abbildung 5.2: Grading in Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung

Es zeigt sich, dass das Grading 3 bei Patienten mit Knochenbeteiligung häufiger vorkommt. Tzadik et al. [84] fanden in ihrer Untersuchung, dass Grading 1 in 38,1%, Grading 2 in 47,6% und Grading 3 in 14,3% der Fälle diagnostiziert wurde, in der eine Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen zu finden war. In der vorliegenden Arbeit waren Grading 1 und 3 bei Patienten mit Knochenbeteiligung geringfügig weniger zu finden, während das Grading 2 deutlich unter dem von Tzadik et al. [84] ermittelten Wert lag.

Bei der Auswertung der Daten der 90 Rezidivpatienten fiel auf, dass das erste Rezidiv in der Gruppe ohne Knochenbeteiligung nach durchschnittlich 20,3 Monaten auftrat. Bei den Patienten, bei denen eine Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen festgestellt werden musste, trat das erste Rezidiv etwas später nach 23,9 Monaten auf. Diese verlängerte Zeitspanne von der Primärbehandlung bis zum ersten Rezidiv bei schlechterer Ausgangslage kann retrospektiv nicht mehr erklärt werden, da auch die Art der Operation im Fragebogen nicht berücksichtigt wurde.

Betrachtet man die Knochenbeteiligung bei der Auswertung des ersten Rezidivs, so ist in der Patientengruppe mit Knocheninvasion das Zeitintervall bis zum Auftreten des zweiten Rezidivs kürzer, die durchschnittliche Zeit vom ersten Rezidiv bis zum Tod unterscheidet sich in den Gruppen mit (9,5 Monate) und ohne (12,6 Monate) Knochenbeteiligung leicht. Überlebende Patienten gab es in beiden Gruppen.

Nach dem zweiten Rezidiv war die Zeitspanne bis zum Tod in der Patientengruppe ohne Knochenbeteiligung mit 13 Monaten deutlich länger als in der Gruppe mit Knochenbeteiligung, wo der Zeitabstand zwischen zweiten Rezidiv und Tod 9,7 Monate betrug. Allerdings überlebte ein Patient, bei dem beim zweiten Rezidiv eine Beteiligung des Knochens am Tumorgeschehen diagnostiziert werden musste.

## **5.10 Tumorlokalisation und Rezidivierung**

Bei Auswertung der Krankenunterlagen der 308 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle konnte festgestellt werden, dass das Karzinom der Alveolarschleimhaut mit 76 Patienten (24,6% des gesamten untersuchten Patientengutes) am häufigsten vorkam, gefolgt von 74 Patienten mit Zungenkarzinom (24%). Bei 11,7% der Patienten war der Tumor im Planum buccale lokalisiert, bei 21,4% im Mundboden, bei 13,3% waren mehrere Regionen betroffen, bei 4,9% der Gaumen. Besonders häufig traten Rezidive beim Plattenepithelkarzinom der Alveolarschleimhaut (34,2% der Patienten) und der Zunge (35,1%) auf. Damit wird deutlich, dass die Tumorlokalisation einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat, was auch von Remmert et al. [70] unterstrichen wird. Bei einem Karzinom des Planum buccale war die Rezidivrate 19,4%, beim Mundboden 24,2% und beim Befall mehrerer Regionen 31,7%. Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen wurden bei dieser Auswertung gemeinsam betrachtet. Das Zentralregister des DÖSAK von 1989 bis 1997 gibt den Befall der Zunge ebenfalls mit 22,6% an, der Mundboden war mit 32,3% deutlich häufiger betref-

fen, der Gaumen mit 4,0% in fast gleicher Höhe. Ein Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut wurde in knapp 30,0% der Fälle beobachtet [104].

Auch bei der Betrachtung des Zeitabstandes von der Primärbehandlung bis zum ersten Rezidiv schnitt das Plattenepithelkarzinom der Alveolarschleimhaut mit durchschnittlich 15,1 Monaten am schlechtesten ab. War die Zunge betroffen, verlängerte sich diese Zeit um 2,5 Monate auf 17,7 Monate. Die durchschnittliche Überlebenszeit ab Primärbehandlung ist beim Plattenepithelkarzinom der Zunge mit 22,8 Monaten am schlechtesten. Beim Befall der Alveolarschleimhaut ist sie mit 26,4 Monaten etwas höher. Von den zehn Patienten, welche die Tumorerkrankung überlebten, hatten drei ein Alveolarschleimhautkarzinom. Beim Zungenkarzinom überlebte ein Patient. War das Planum buccale betroffen, überlebte ebenfalls ein Patient. Auch bei der Ausdehnung des Karzinoms auf mehrere Regionen überlebten zwei Patienten, ebenso wie beim Plattenepithelkarzinom des Mundbodens.

Von den 308 Patienten, deren Krankenakte ausgewertet wurde, erlitten 90 Patienten Tumorrezidive und/oder Lymphknotenmetastasen. Das sind 29,2% des gesamten Patientenkollektivs. Remmert et al. [70] geben in ihrer Auswertung eine Rezidivrate von 23% an, ebenso wie Haas et al. [37], die 25% Rezidive ermittelte. Reuther et al. [72] gaben 28,7% und Klug et al. [46] 21% an.

Rezidive am Ort des Primärtumors waren in der vorliegenden Untersuchung bei 57 Patienten (63,3%) zu finden, bei 23 Patienten (25,5%) traten Lymphknotenmetastasen auf, nur bei zehn Patienten (11,1%) fand sich das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen. Remmert et al. [70] gaben ebenfalls einen hohen Anteil von Tumorrezidiven an (rund 78%), das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen stand bei ihnen mit ca. 13% an zweiter Stelle.

Lang et al. [56] gaben ca. 60% Lokalrezidive und 25% Lymphknotenmetastasen an. Reuther et al. [72] fanden einen ähnlichen Anteil an Lokalrezidiven (65%), jedoch lag das Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit 35% etwas höher.

Bei der Auswertung der Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv konnte herausgestellt werden, dass die Zeit bis zum Auftreten von Tumorrezidiven mit knapp 21,9 Monaten am längsten war. Traten Lymphknotenmetastasen auf, verkürzte sich die Zeit im Mittel auf 15,4 Monate. Das gleichzeitige Auftreten von Tumorrezidiven und Lymphknotenmetastasen wurde nach durchschnittlich 11,1 Monaten beobachtet.

Bemerkenswert ist, dass ca. 76,7% aller Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Erstbehandlung ein Tumorrezidiv und/oder Lymphknotenmetastasen erlitten. 51,1% davon im ersten Jahr nach Therapie des Primärtumors. Das deckt sich mit der Aussage von Lang et al.

[56]. Noch gravierender stellt sich die Zeitspanne zwischen erstem Rezidiv und Auftreten des zweiten Rezidivs dar. Hier ist dieser Zeitraum mit durchschnittlich 8,7 Monaten sehr kurz.

## **5.11 Resektatrand**

Bei der Auswertung der Resektatränder konnte in dieser Arbeit herausgestellt werden, dass bei Patienten, die Rezidive erlitten, bei Erstbehandlung in 79,5% der Fälle tumorfreie Resektatränder angegeben wurden.

Howaldt et al. [102] gaben in ihrer Erhebung 89,7% negative Resektatränder an, Wolfensberger [93] 83%, Reuther et al. [72] 82,2%.

Bei den Patienten mit positiven Resektaträndern traten erwartungsgemäß mehr Tumorrezidive auf (ca. 67%). Auch Weijers et al. [88] stellen das hohe Risiko für Lokalrezidive bei positiven Resektaträndern heraus. Aber auch in der Patientengruppe mit negativen Resektaträndern fanden sich 56,1% Tumorrezidive.

Laut Rüttig [119] ist in 70% der Fälle 1cm vom klinisch feststellbaren Tumorrand noch Geschwulstgewebe nachweisbar. So wird der von dem DÖSAK 1982 empfohlene Sicherheitsabstand besonders für das Weichteilgewebe zum Unsicherheitsfaktor.

Wenige Unterschiede konnte man bezüglich der postoperativen Strahlen- oder Zytostatikatherapie bzw. einer Kombination beider Behandlungsformen finden. Erfolgte bei den Patienten mit negativen Resektaträndern in 43,5% eine adjuvante Therapie, so wurde eine ad-ditive Therapie bei Resttumor bei 46,7% der Patienten durchgeführt. Der Grund für diese Vorgehensweise lässt sich retrospektiv nicht klären. Es wird aber auch von Zieske et al. [96] angegeben, dass eine postoperative Radiotherapie das Ergebnis bei positiven Resektaträndern nicht verbessern kann. Eckhardt [24] betont ebenfalls, dass eine R<sub>0</sub>-Resektion trotz der Möglichkeit einer zusätzlichen tumorspezifischen Therapie anzustreben ist.

Betrachtet man den Zeitabstand von der Primärbehandlung bis zum ersten Rezidiv, so ist er mit 21 Monaten bei Patienten mit positiven Resektaträndern entgegen den Erwartungen nur geringfügig kürzer als bei Patienten mit negativen Operationsrändern (22,5 Monate).



## 5.12 Neck Dissection

Im Krankengut, welches in dieser Arbeit ausgewertet wurde, erhielten von den 90 Rezidivpatienten 78 bei Erstbehandlung eine operative Therapie. Bei 76,9% der Patienten wurde neben der Operation des Primärtumors eine Neck dissection homolateral und bei 33,3% zusätzlich eine kontralaterale Neck dissection durchgeführt. 21,8% der Patienten erhielten bei Erstbehandlung keine Neck dissection. Metelmann et al. [in 109] gaben eine Neck dissection-Rate von ca. 85% in ihrem Patientengut an, Reuther et al. [72] ebenfalls 85%.

Howaldt et al. [102] fanden in ihrer Untersuchung eine hohe Rate an radikalen Neck dissectiones. 55% aller Patienten mit Halsausräumung erhielten eine klassische radikale Neck dissection, 45% eine konservative Neck dissection. In deren Studie lässt sich eine einheitliche Vorstellung zur organschonenden konservativen Neck dissection im Vergleich zur radikalen Neck dissection nicht feststellen. Die Rate der konservativen Neck dissectiones ist nach deren Auffassung in den letzten Jahren nur um 10-15% gestiegen. Metelmann et al. [in 109] sehen den Sinn der radikalen Neck dissection zum einen in der besseren Übersicht bei der Darstellung der Lymphabflussbahnen und zum anderen auch darin, den Sicherheitsabstand einzuhalten, wo es anatomisch und funktionell möglich ist. Bis heute gilt die radikale Neck dissection bei Lymphknotenmetastasen mit Kapselruptur als Therapie der Wahl. Auch Tischendorf [120] sieht einen Vorteil der radikalen Neck dissection bei Tumoren über 4 cm und klinisch fixierten Lymphknoten. Reidick et al. [69] sehen eine besondere Bedeutung im konsequent radikal-chirurgischen Vorgehen bei der Neck dissection, um Rezidive zu verringern.

Bei der Auswertung der Patientenakten fiel in dieser Arbeit auf, dass die radikale Neck dissection bei 18,3% der Patienten bei Ersttherapie bei sehr verschiedenen Tumorgrößen und unterschiedlichem Lymphknotenbefall angewendet wurde. Präoperativ diagnostiziert wurde einmal  $T_1N_0$ , einmal  $T_2N_0$ , dreimal  $T_2N_1$ , einmal  $T_2N_2$ , zweimal  $T_4N_0$ , einmal  $T_4N_1$ , einmal  $T_4N_2$ , einmal existierte keine Angabe. Nach Operation, radikaler Neck dissection und histologischer Aufarbeitung der Operationspräparate war dreimal der Lymphknotenbefall im Sinne einer Verbesserung von  $N_{1/2}$  auf  $N_0$  zu verzeichnen, einmal eine Verschlechterung von  $N_1$  auf  $N_2$ . 45% der durchgeführten radikalen Neck dissectiones entfielen auf Patienten, die an einem Zungenkarzinom litten.

Betrachtet man im Gegensatz zu den Patienten, die mit einer radikalen Neck dissection behandelt wurden, die Patienten, bei denen keine Neck dissection durchgeführt wurde, fällt auf, dass der TN-Status sehr ähnlich verteilt war: zweimal  $T_1N_0$ , viermal  $T_2N_0$ , dreimal

T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>, einmal T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>, einmal T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>, einmal T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>, einmal T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, einmal existierte keine Angabe. Warum bei ähnlicher Verteilung von Tumorgröße und Lymphknotenstatus einmal die maximale Art der Halsbehandlung und einmal keine Halsbehandlung durchgeführt wurde, kann retrospektiv in dieser Arbeit nicht erklärt werden.

Es ist festzustellen, dass Patienten, die bei Erstbehandlung neben der Operation des Primärtumors eine Neck dissection erhielten (alle Arten der Neck dissectiones gemeinsam betrachtet), das erste Rezidiv im Mittel nach 21 Monaten erlitten. In der Patientengruppe, bei denen keine Neck dissection durchgeführt wurde, musste das erste Rezidiv nach durchschnittlich 18,5 Monaten diagnostiziert werden.

Beim Vergleich zwischen radikaler und konservativer Neck dissection in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv konnte festgestellt werden, dass sie mit 30,3 Monaten nach radikaler und 19,2 Monaten nach konservativer Neck dissection deutlich abwich. Ähnlich große Zeitunterschiede ergaben sich beim Zeitintervall von der Primärbehandlung bis zum Tod. Vergingen bei den Patienten mit radikaler Neck dissection 52,8 Monate, trat der tumorbedingte Tod nach konservativer Neck dissection nach durchschnittlich 32,5 Monaten ein. Die Patienten ohne Neck dissection bei Erstbehandlung verstarben nach durchschnittlich 30,3 Monaten. Bemerkenswert ist, dass 45% der überlebenden Patienten eine primäre radikale Neck dissection erhielten.

Tischendorf [120] führt aus, dass es keine beweisbaren prognostischen Unterschiede zwischen Fällen gibt, in denen eine radikale oder eine konservative Neck dissection ausgeführt wurde. Von Kainz/Bier [103] wurde die Überlegenheit der konservativen Neck dissection bei nicht fixierten Lymphknoten gegenüber der radikalen Halsbehandlung herausgestellt. Kokemueller et al. [47] sehen eine verbesserte regionale Halskontrolle nach radikaler Neck dissection bei zunehmender Ausdehnung der Halsbeteiligung. Jaehne et al. [42] konnten keinen Unterschied in Bezug auf die Prognose zwischen selektiver und radikaler Neck dissection finden. Sie geben zu bedenken, dass die Belassung des Musculus sternocleidomastoideus dann anzustreben ist, wenn es sich um einen Primäreingriff handelt, wenn der Patient nicht vorbestrahlt wurde und wenn der Muskel makroskopisch unauffällig ist.

Fällt die Empfehlung für das Vorgehen am Hals bei Lymphknotenbefall und speziell bei fixierten Lymphknoten eindeutig aus, so gibt es keine generelle Empfehlung zum Vorgehen am N<sub>0</sub>-Hals [15].

In der vorliegenden Arbeit wurden 64% der Patienten, die bei Erstbehandlung eine Neck dissection erhielten, am präoperativ als N<sub>0</sub> befundeten Hals operiert. Werner et al. [89] empfehlen ebenfalls eine elektive Behandlung des N<sub>0</sub>-Halses bei allen Karzinomen der oberen

Luft- und Speisewege, wenn ein Risiko zur okkulten Metastasierung von über 15% besteht. Er befürwortet allerdings keine klassische radikale Neck dissection beim N<sub>0</sub>-Hals. Youssefzadeh et al. [94] weisen darauf hin, dass kurzfristige postoperative Kontrollen anzustreben sind, wenn beim N<sub>0</sub>-Hals von einer elektiven Neck dissection Abstand genommen wurde.

In dieser Arbeit wurden von 25 Patienten, bei denen am N<sub>0</sub>-Hals eine Neck dissection durchgeführt wurde, fünf mit einer radikalen Halsausräumung behandelt, 14 mit einer omohyoidalen, fünf mit einer funktionellen und ein Patient mit einer supraomohyoidalen Neck dissection. Das erste Rezidiv trat in der Patientengruppe mit Neck dissection nach 20,8 Monaten auf, unabhängig davon, ob eine radikale oder eine konservative Neck dissection durchgeführt wurde. Wurde beim klinisch negativen Hals keine Neck dissection durchgeführt, wurde eine Zeit von 21,2 Monaten bis zum ersten Rezidiv ermittelt.

Diaz et al. [21] weisen auf eine bessere Prognose nach elektiver Neck dissection beim N<sub>0</sub>-Hals hin. Mira et al. [64] sehen in der selektiven Neck dissection einen pragmatischen Ansatz für die Einordnung und Behandlung von klinisch negativen Hälsen. Kramer et al. [52] plädieren für die Behandlung des N<sub>0</sub>-Halses, wenn das Risiko für Mikrometastasen 20% übersteigt. Bei T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>-Tumoren der Mundhöhle fanden sie keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Neck dissection. Bei Patienten mit T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>-Tumoren waren die Rezidivrate und das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe mit Neck dissection besser.

Vergleicht man die Art der Rezidive bezogen auf die angewendete Neck dissection, so traten nach radikaler Neck dissection in 54,5% Tumorrezidive auf, in 27,3% Lymphknotenmetastasen und in 18,2% Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gemeinsam. Bei der funktionellen Neck dissection waren mit 63,3% mehr Tumorrezidive zu verzeichnen, 26,3% Lymphknotenmetastasen und 10,2% Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gleichzeitig.

Bei Metelmann et al. [in 109] werden nach radikaler Neck dissection im Gegensatz dazu vergleichsweise häufig Lymphknotenmetastasen gefunden, nach konservativer Neck dissection vermehrt Tumorrezidive.

### **5.13 Therapieverfahren**

Bei der Auswertung der Therapieformen fiel auf, dass von den 90 Rezidivpatienten, deren Krankengeschichte ausgewertet wurde, nur elf Patienten keine operative Therapie beim Auftreten des Primärtumors erhielten. Bei diesen Patienten wurden ausnahmslos die Tumorgößen 3 und 4 diagnostiziert, das Lymphknotenstadium betrug mit zwei Ausnahmen N<sub>2</sub>

und N<sub>3</sub>. Die Patientengruppe ohne Operation hatte die schlechteste Überlebenschance. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv war mit 5,8 Monaten extrem kurz, obwohl Radiotherapie, Zytostatikatherapie oder eine Kombination beider Verfahren angewandt wurde. Howaldt et al. [102] stellten ebenfalls heraus, dass die Operabilität der entscheidende prognostische Faktor ist. Sie geben ein 5-Jahres-Überleben von 11,6% bei nicht operierten Patienten an. Von den in dieser Arbeit untersuchten Patienten überlebte bei den nicht operierten Patienten kein Patient. Pradier et al. [68] geben unter kombinierter Radio-Chemo-Therapie bei Patienten mit inoperablen Tumoren eine komplette Remission von 80% an, ein 1-Jahres-Überleben von 46% und ein 2-Jahres-Überleben von 23%. Auch Wustrow [94] und Bier [6] sehen den Einsatz von simultaner Radio-Chemotherapie bei ausgedehnten Kopf-Hals-Tumoren als Therapie der Wahl an. Lutolf [59] gibt eine Tumorkontrolle nach alleiniger Radiotherapie von 40 % nach zwei Jahren an. Einen Vorteil durch den Einsatz einer kombinierten Radio-Chemotherapie sieht er nicht. Geinitz et al. [31] betonen, dass die Strahlentherapie bei Patienten im hohen Alter angewendet werden kann und es kein Alterslimit für eine kurative Bestrahlung gibt.

In dieser Arbeit betrug die Zeit bis zum ersten Rezidiv bei Patienten ohne Operation, aber mit kombinierter Radio-Chemotherapie, bei Erstbehandlung 8 Monate, bei nicht operierten Patienten, bei denen nur eine dieser Therapieformen angewandt wurde, war sie mit 4 Monaten deutlich kürzer. Trotz dieser unterschiedlichen Zeiten bis zum ersten Rezidiv verstarben die Patienten ohne Operation nach durchschnittlich 15,8 Monaten.

Beim Auftreten des ersten Rezidivs erhielten 19 Patienten keine operative Therapie. Von diesen 19 Patienten wurden sechs schon bei Erstbehandlung nicht operiert. Die Zeitspanne vom ersten zum zweiten Rezidiv war in dieser Patientengruppe mit 9,8 Monaten sehr kurz, ebenfalls die Zeitspanne von 7,2 Monaten vom ersten Rezidiv zum Tod, wenn der Patient nach dem ersten Rezidiv verstarb. Die Gesamtüberlebenszeit war mit 19,5 Monaten wiederum deutlich kürzer als bei Patienten, die operativ versorgt wurden.

Bei Feststellung des zweiten Rezidivs trat bei nicht operierten Patienten der Tod nach 6,4 Monaten auf, trotz nochmals angewandeter tumorspezifischer Therapie. Die Gesamtüberlebenszeit war ebenfalls unter zwei Jahren. So bestätigte sich auch bei der Rezidivbehandlung die schlechte Prognose, wenn ein Tumor nicht mehr operabel war. In dieser Untersuchung kann eindeutig herausgestellt werden, dass die Operation einen Einfluss auf die Zeitdauer bis zum ersten bzw. zweiten Rezidiv sowie auf die Gesamtüberlebenszeit hat.

Auch Tischendorf [120] und Mohr [109] stellen heraus, dass eine suffiziente Erstbehandlung am Primärtumor lebensentscheidend ist.

Der Einsatz von Strahlentherapie, Zytostatikatherapie oder der Kombination beider Therapieformen zeigte in dieser Untersuchung kaum Auswirkung auf den Ablauf der Erkrankung. So war die Zeitspanne von der Erstbehandlung bis zum Auftreten des ersten Rezidivs bei alleiniger Operation 21,1 Monate und bei Operation mit Zusatzbehandlung 21,8 Monate. Die Überlebenszeit von der Erstbehandlung bis zum Tod war mit 37,2 Monaten bei durchgeführter Operation ohne zusätzliche Behandlung höher als bei Operation und Zusatzbehandlung (30,7 Monate).

Bei der Behandlung des ersten Rezidivs waren kein Unterschied zwischen den Gruppen Operation und Operation mit Zusatzbehandlung in Bezug auf den Zeitabstand zwischen erstem und zweitem Rezidiv mit 8,7 und 8,3 Monaten zu finden. Die Überlebenszeit vom ersten Rezidiv bis zum Tod ist bei den Patienten, die nur operiert wurden mit durchschnittlich 14,4 Monaten niedriger als bei den Patienten mit Zusatzbehandlung, bei denen 19,8 Monate ermittelt wurden.

Nach der Behandlung des zweiten Rezidivs lebten die Patienten mit alleiniger Operation durchschnittlich noch 20,6 Monate, diejenigen, die noch eine weitere tumorspezifische Behandlung erhielten, nur 7 Monate.

Diese Ergebnisse decken sich zum Teil mit den Aussagen von Tischendorf [120], der ebenfalls keine Prognoseverbesserung durch den Einsatz von weiteren aggressiven Therapieformen erkennen konnte. Auch Eßer [118] stellte fest, dass durch die Erweiterung der chirurgischen Eingriffe und durch den Einsatz einer prä- und postoperativen Strahlentherapie das rezidiv- und metastasenfreie Überleben und die 5-Jahres-Überlebensrate nur wenig geändert werden konnte. Howaldt et al. [102] betonen ebenfalls, dass sich ein Einfluss der Radio-Chemotherapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit derzeit nicht beweisen lässt. Lang et al. [56] kommen ebenfalls zu der Erkenntnis, dass eine verbesserte chirurgische Technik, die Einführung neuer Bestrahlungsverfahren und der Einsatz von Chemotherapeutika die 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten 30 Jahren nahezu nicht verändert haben. Auch Reidick et al. [69] sehen keinen Vorteil, wenn zur Operation eine Chemotherapie angewendet wird. Im Gegensatz dazu sind Bier [6] und Eßer [118] der Meinung, dass eine Kombination von Operation und postoperativer Bestrahlung die erfolgversprechendste Behandlung darstellt. Erkal et al. [26] weisen ebenso auf bessere Ergebnisse bei der Kombination von Operation und Bestrahlung hin, bei fortgeschrittenen Karzinomen weiterhin durch den Einsatz von Chemotherapie. Dieser Ansicht schließen sich auch Dietz/Kortmann [22] an. Grüner et al. [36] sehen im Einsatz einer simultanen Radio-Chemotherapie eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber dem alleinigen Einsatz einer Strahlentherapie, da durch

die simultane Therapie Fernmetastasen reduziert werden. Dieser Meinung schließen sich Budach/Budach [12] an, weisen aber auf eine hohe Toxizität hin.

In einer historischen DÖSAK-Studie zwischen 1985 und 1987 konnte festgestellt werden, dass eine präoperative simultane Radio-Chemotherapie gemessen an einer alleinigen Operation die Überlebensrate verbesserte. Eine weitere Studie ab 1989 zeigte ebenfalls eine Prognoseverbesserung ab dem zweiten Jahr nach der Operation nach präoperativer simultaner Radio-Chemotherapie [109].

## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle untersucht, die nach Erstbehandlung Rezidive erlitten. Ausgewertet wurden folgende Faktoren, die Einfluss auf das Tumorgeschehen haben können: Alter, Geschlecht, Zeitintervall bis zum Behandlungsbeginn, Tumorgrading, TNM-Klassifikation, Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen, Tumorlokalisation, Beschaffenheit der Resektatränder, Neck dissection und Therapieverfahren.

Es sollte anhand der erhobenen Daten herausgestellt werden, welche Prognosefaktoren besonders geeignet sind, auf den weiteren Verlauf der Tumorkrankheit zu schließen. Die Auswertung der verschiedenen Therapieverfahren verfolgte das Ziel, diejenigen herauszustellen, bei denen die Patienten die längsten rezidivfreien Zeitintervalle erleben durften oder vollständig geheilt werden konnten.

Bei der Analyse des Krankheitsverlaufs war ersichtlich, dass nur diejenigen Patienten mit Rezidiven überlebten, welche bei Erstbehandlung eine operative Therapie erhielten. Des Weiteren überlebten nur Patienten, die mit einer Neck dissection behandelt wurden. Diese genannten Therapiearten wirkten sich auch verlängernd auf die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv aus. Keinen Einfluss im Sinne einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs erbrachte in dieser Arbeit der Einsatz von Strahlen- oder Chemotherapie.

Männer erkrankten deutlich häufiger und im jüngeren Lebensalter an Mundhöhlenkarzinomen als Frauen.

Zwei Drittel aller Rezidivpatienten verstarben an den Folgen der Tumorkrankheit. Es überlebten nur 11% der betroffenen Patienten, neun Männer und eine Frau. 86,7% aller tumorbedingter Todesfälle traten innerhalb von fünf Jahren nach Behandlungsbeginn ein. Die Zeitspanne vom ersten Rezidiv bis zum Tod betrug durchschnittlich 10,5 Monate. Nach dem

zweiten Rezidiv verstarben die Patienten durchschnittlich nach 9,4 Monaten. Bei einem Patienten konnte nach Behandlung des zweiten Rezidivs ein positiver Ausgang erzielt werden.

Verzögerungen im Zeitablauf zwischen Diagnosestellung und stationärer Behandlung sind keine Seltenheit. Sie verkürzen die Überlebenszeit der betroffenen Patienten.

Das Vorliegen von Tumorgrading 3 wirkt sich verkürzend auf die Zeitspanne zwischen Primärbehandlung und erstem Rezidiv aus.

Bei der Untersuchung der Knochenbeteiligung am Tumorgeschehen auf den Krankheitsverlauf fiel auf, dass ein Knochenbefall bei Ersterkrankung keine negative Auswirkung auf die Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv hatte. Das Zeitintervall von ersten zum zweiten Rezidiv verkürzte sich jedoch bei Mitbeteiligung des Knochens. Außerdem war die Rezidivhäufigkeit bei Knochenbeteiligung höher. Patienten, welche die Tumorkrankheit überlebten, gab es in beiden Gruppen.

Plattenepithelkarzinome der Alveolarschleimhaut und der Zunge wurden am häufigsten diagnostiziert. Bei diesen Lokalisationen war die Rezidivrate am höchsten (jeweils ca. 35%) und auch die Überlebenszeit war im Vergleich zu den übrigen Lokalisationen am schlechtesten.

Circa 70% aller Rezidivpatienten bekamen innerhalb von zwei Jahren nach Primärbehandlung ein Tumorrezidiv und/oder Lymphknotenmetastasen. Das Zeitintervall zwischen Erstbehandlung und erstem Rezidiv war bei Tumorrezidiven länger als bei Lymphknotenmetastasen. Traten Tumorrezidive und Lymphknotenmetastasen gemeinsam auf, verkürzte sich diese Zeitspanne nochmals.

Das Fazit dieser Arbeit ist, dass das Risiko der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen durch verschiedene Prognosefaktoren zwar eingeordnet werden kann, es aber trotz ähnlicher Vorbedingungen sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe gibt. Ebenso ist es mit dem Ansprechen der betroffenen Patienten auf die verschiedenen Therapieverfahren. Bei scheinbar vergleichbaren Ausgangsbedingungen und ähnlichen Behandlungsverfahren gibt es vollkommen unterschiedliche Abläufe der Krankheit. Dies kann auf das facettenreiche tumorbiologische Verhalten und auf weitere innere und äußere Einflussgrößen zurückzuführen sein.

## **7 Literaturverzeichnis**

### **1. Beiträge in Zeitschriften u. ä.**

- [1] Altmann, S. und Hoffmanns, H. (1999): Zytoprotektion mit Amifostin in der Strahlentherapie bzw. Strahlen-/Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Strahlenther Onkol 175: Suppl IV: 30-33.
- [2] Alvi, A. und Johnson, J. T. (1996): Extracapsular spread in the clinically negative neck (N<sub>0</sub>): implications and outcome. Otolaryngol Head Neck Surg 114: 65-70.
- [3] Ambosch, P., Kron, M., Pradier, O. und Steiner, W. (2001): Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg. 124 (2): 180-187.
- [4] Andreopoulos, D., Schleicher U. M., Cotarelo, C. L., Hand, S. und Ammon, J. (1999): Radioprotection of Human Endothelial Cells with Amifostine. Strahlenther Onkol 175: Suppl IV: 34-36.
- [5] Baumann, M. und Herrmann, T. (2000): Der Zeitfaktor in der onkologischen Therapie. Strahlenther Onkol 176: 441-442 (Nr. 10).
- [6] Bier, H. (1997): Therapieentscheidungen bei fortgeschrittenen Malignomen des Oropharynx. Laryngo-Rhino-Otol. 76: 645-647.
- [7] Bier, H. (1994): Krebs Epidemiologie. Veränderungen in der Häufigkeit von bösartigen Geschwülsten des Kopf-Hals-Bereichs. HNO 42: 390-392.
- [8] Bootz, F. und Bamberg, M. (2001a): Wichtigstes Therapieziel: Funktionserhalt und –aufbau. Onkologie 7: 471-472.
- [9] Bootz, F., Weber, A. und Keiner, S. (2001b): Operative Therapie von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes mit besonderer Berücksichtigung der rekonstruktiven Chirurgie. Onkologie 7: 513-521.
- [10] Bördlein, I. (2006): Wie chronische Entzündungen zu Krebserkrankungen führen. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 103 (10): B512-B513.
- [11] Brown, A. und Brown, R. M. (1995): Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. Int. J. Oral Max. Fac. Surg. 24: 417-426.
- [12] Budach, V. und Budach, W. (2001): Sequenzielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Onkologie 7: 533-549.
- [13] Budach, W., Belka, C. und Budach V. (2001): Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. Onkologie 7: 550-556.
- [14] Büntzel, J., Glatzel, M., Schuth, J., Weinaug, R., Küttner, K. und Fröhlich, D. (1999): Zytoprotektion mit Amifostin im Rahmen der Radiochemotherapie bei vorbestrahlten Kopf-Hals-Tumoren. Strahlenther Onkol 175: Suppl IV: 37-40.



- [15] Collins, S. L. und Muzaffer, K. (1998): New perspective on controversies in the management of the N0-neck. *Brit J Cancer*, 77, 24.
- [16] Cummings, B., O'Sullivan B., Keane, T., Pintilie, M., Liu F., McLean, M., Payne, D., Waldorn, P., Warde, P. und Gullane, P. (2000): A prospective randomized trial of hyperfractionated versus conventional once daily radiation for advanced squamous cell carcinomas of the larynx and pharynx – 5 year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (3S): 79.
- [17] Czech, N., Brenner, W., Kampen, W. U. und Henze, E. (2000): Die diagnostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie. *Dtsch. Med. Wschr.* 125: 565-567.
- [18] Danninger, R., Posawetz, W., Humer, U., Stammberger, H. und Jakse, R. (1999): Ultraschalluntersuchung zervikaler Lymphknotenmetastasen: Konzept und Ergebnis einer histopathologischen Aufarbeitung. *Laryngo-Rhino-Otol*. 78: 144-149.
- [19] De Vicente, C., Herrero-Zapatero, A., Fresno, M. F. und Lopez-Arranz, J. S. (2002): Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol.* 38(3): 301-308.
- [20] Di Martino, E., Rieger, M., Hassan, H. A., Hausmann, R., Reinecke, Th., Lohmann, M. und Westhofen, M. (2000): Zur Problematik multipler primärer Karzinome bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen. *Laryngo-Rhino-Otol* 79: 711-718.
- [21] Dias, F. L., Kligerman, J., Matos de SA, G., Arcuri, R. A., Freitas, E. Q., Farias, T., Matos, F. und Lima R. A. (2001): Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 125 (1): 23-29.
- [22] Dietz, A. und Kortmann, R.-D. (2004): Kehlkopfkrebs. Wandel der onkologischen Strategie in Richtung Organerhalt. *Ärzteblatt Sachsen* 11, 520-525.
- [23] Donhuijsen, K. (1998): Histologisches Malignitätsgrading. *Dt. Ärztebl* 95: A-2391-2395.
- [24] Eckardt, A. (2003): 33. Jahrestagung des DÖSAK, 18.-19. November 2002, Freiburg. Grenzenlose Radikalität vs. Grenzen der Radikalität. *MundKieferGesichtsChir* 7: 261-263.
- [25] Eckel, H. E., Goldschmidt, O., Schauermaun, M., Knopf, H. und Streppel, M. (2002): Perioperative Mortalität in der HNO-Tumorchirurgie. *HNO* 50: 630-637.
- [26] Erkal, H. S., Serin, M., Amdur, R. J., Villaret, D. B., Stringer, S. P. und Mendenhall, W. M. (2001): Squamous cell carcinomas of the soft palate treated with radiation therapy alone or followed by planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50(2): 359-366.
- [27] Eßer, D., Anke, S., Roessner, A. und Freigang, B. (2000): Zweitkarzinome bei Karzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx. Klinische, histopathologische und zellkinetische Befunde. *Laryngo-Rhino-Otol* 79: 478-482.
- [28] Fietkau, R. (2000): Einfluss des Zeitintervalls Operation – Strahlentherapie auf die Behandlungsergebnisse. *Strahlenther Onkol*; 176: 452-457 (Nr. 10).

- [29] Fu K. K., Pajak T. F., Trotti, A., Jones, C. U., Spencer, S. A., Phillips, T. L., Garden, A. S., Ridge, J. A., Cooper, J. S. und Ang, K. K. (2000): A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16.
- [30] Gallo, O., Boddi, V., Bottai, G. V., Parella, F. und Storchi, O. F. (1996): Treatment of the clinically negative neck in laryngeal cancer patients. *Head Neck* 18: 566-572.
- [31] Geinitz, H., Liesenfeld, S., Zimmermann, F., Molls, M. und Wendt, T. (2003): Strahlentherapie im Alter: Indikation, Effektivität und Verträglichkeit. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 100 (46). A3010-A3021.
- [32] Gellrich, N.-C., Bremerich, A., Kugler, J., Welzel-Ruhrmann, C. und Ruhrmann, St. (1993): Rehabilitation in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – eine patientengestützte Studie beim Mundhöhlenkarzinom. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 17: 215-217.
- [33] Glaser, C., Lang, S., Pruckmayer, M., Millesi, W., Rasse, M., Marosi, C. und Leitha, T. (1997): Clinical manifestations and diagnostic approach to metastatic cancer of the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 26: 365-368.
- [34] Grabenbauer, G. G., Rödel, C., Brunner, T., Schulze-Mosgau, S., Strnad, V., Müller, R. G., Iro, H. und Sauer, R. (2001): Interstitial Brachytherapy with Ir-192 Low-Dose-Rate in the Treatment of Primary and Recurrent Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx. *Strahlenther Onkol* No. 7: 338-344.
- [35] Grötz, K. A., Krummenauer, F., Al-Nawas, B., Jaud, K., Brahm, R. und Wagner, W. (2000): Läßt sich das sonomorphologische Lymphknotenstaging bei Kopf-Hals-Karzinomen automatisieren? *Ultraschall in Med*: 93-100.
- [36] Grüner, A., Grabenbauer, G. G., Rödel, C., Weidenbecher, M., Martus, P., Iro, H. und Sauer, R. (1999): Nasopharynxkarzinom: Nur Bestrahlung oder simultane Radiochemotherapie? *Strahlenther Onkol* 175: 591-596 (Nr. 12).
- [37] Haas, I., Hauser, U. und Ganzer, U. (2001): The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 258(4): 177-183.
- [38] Hao, S.-P. und Tsang N.-M. (2002): The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled). *Oral Oncol.* 38(3): 309-312.
- [39] Hermanek, P. (1997): Prognostische Faktoren bei malignen Tumoren – Bedeutung für das Qualitätsmanagement. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. sich. (ZaeFQ)* 91: 289-292.
- [40] Herrmann, Th., Jakubek, A. und Trott, K. R. (1994): The Importance of the Timing of a Gap in Radiotherapy of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Strahlenther. Onkol.* 170, 545-549 (Nr. 9).
- [41] Hofele, C., Schwager-Schmitt, M. und Volkmann, M. (2002): Prognostische Wertigkeit des Antikörperrnachweises gegen p53 bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle anhand der 5-Jahresüberlebensrate. *Laryngo-Rhino-Otol* 81: 342-345.
- [42] Jaehne, M., Ußmüller, J. und Kehrl, W. (1996): Zur Bedeutung der Resektion des M. sternocleidomastoideus bei der radikalen Neck dissection. *HNO* 44: 661-665.

- [43] Kastenbauer, E. und Wollenberg, B. (1999): Auf der Suche nach neuen Behandlungsstrategien beim Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otol.* 78: 31-35.
- [44] Kath, R. (2001): Chemotherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Onkologe* 7: 557-562.
- [45] Khuri, F. R., Kim, E. S., Lee, J. J., Winn, R. J., Benner, S. E., Lippmann, S. M., Fu, J. S., Vokes, E. E., Chamberlain, R. M., Williams, B., Pajak, T. F., Goepfert, H. und Hong, W. K. (2001): The impact of Smoking Status, Disease Stage, and Index Tumor Site on Second Primary Tumor Incidence and Tumor Recurrence in the Head and Neck Retinoid Chemoprevention Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Vol. 10: 823-929.
- [46] Klug, C., Wutzl, A., Kermer, C., Voracek, M., Kornek, G., Selzer, E., Glaser, C., Poeschl, P. W., Millesi, W. und Ewers, R. (2005): Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 34: 143-148.
- [47] Kokemueller, H., Brachvogel, P., Eckardt, A., Hausamen, J.-E. (2002): Neck dissection in oral cancer – clinical review and analysis of prognostic factors. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 31: 608-614.
- [48] Kollbrunner, J., Zbären, P. und Quack, K. (2001a): Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der Mundhöhle. Eine deskriptive Studie der psychosozialen Auswirkungen von Krankheit und primär chirurgischer Therapie in 3 Teilen – Teil 1: Quantität und Qualität des Lebens. *HNO* 49: 985-997.
- [49] Kollbrunner, J., Zbären, P. und Quack, K. (2001b): Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der Mundhöhle. Teil 2: Krankheitsverarbeitung: Coping, Angst und Depressivität. *HNO* 49: 998-1007.
- [50] Kollbrunner, J., Zbären, P. und Quack, K. (2001c): Lebensqualitätsbelastung von Patienten mit großen Tumoren der Mundhöhle. Teil 3: Hinweise zur präoperativen Abschätzung der individuellen therapeutischen Belastbarkeit. *HNO* 49: 1008-1018.
- [51] Koscielny, S., Wagner, C. und Beleites, E. (1999): Untersuchungen zum Intervall zwischen Erstsymptom und Behandlungsbeginn bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* 47: 551-555.
- [52] Kramer, D., Durham, S. J., Jackson, S. und Brookes, J. (2001): Management of the Neck in N0 Squamous Cell Carcinomas of the Oral Cavity. *The Journal of Otolaryngology*, Vol. 30 (5): 283-288.
- [53] Kramer, S., Gelber, R. D., Snow, J. B., Marcial, V. A., Lowry, L. D., Davis, L. W. und Chandler, R. (1987): Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 10: 19-30.
- [54] Kurek, R., Kalogera-Fountzilla, A., Muskalla, K., Dafni, U., Schnabel, T., Kober, B., Rödiger, S., Martin, T., Fountzilas, G. und Zamboglou, N. (2003): Usefulness of Tumor Volumetry as a Prognostic Factor of Survival in Head and Neck Cancer. *Strahlenther Onkol* 179: 292-297.
- [55] Kurokawa, H., Yamashita, Y., Takeda, S., Zhang, M., Fukuyama, H. und Takahashi, T. (2002): Risk Factors for Late Cervical Lymph Node Metastases. *Head Neck* 24: 731-736.

- [56] Lang, S., Wollenberg, B., Dellian, M., Steuer-Vogt, M. K., Schwenzer, K., Sautier, W., Chucholowski, M., Eckel, R., Faas, I., Wilmes, E., Ehrenfeld, M., Arnold, W., Kastenbauer, E. und Hölzel, D. (2002): Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otol* 81: 499-508.
- [57] Leuwer, R., Westhofen, M. und Henke, R. P. (1996): Was leistet die farbkodierte Duplex-sonographie in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren? *Laryngo-Rhino-Otol*. 75: 95-99.
- [58] Lindberg, R. (1972): Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-1449.
- [59] Lütolf, U. M. (1998): Radio-Chemotherapie. Bei Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs sinnvoll? *HNO* 46: 955-957.
- [60] Maier, H. und Tisch, M. (1999): Beruf und Krebs im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 47: 1027-1037.
- [61] Manni, J. J. (1998): Value of intraoperatively frozen section biopsy of the selective neck dissection specimen. *Brit J Cancer* 77: 18.
- [62] Mansour, O. I., Snyderman, C. H. und D'Amico, F. (2003): Association Between Tobacco Use and Metastatic Neck Disease. *Laryngoscope* 113: 161-166.
- [63] Meier, K., Horch, H.-H., Herzog, M., Lukas, P. und Dietzfelbinger, H. (1993): Mitomycin C in Verbindung mit 5-Flourouracil bei der Radio-Chemo-Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 17: 118-120.
- [64] Mira, E., Benazzo, M., Rossi, V. und Zanoletti, E. (2002): Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 127(4): 279-283.
- [65] Motsch, C. (2002): Prognosebestimmende Kriterien bei Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und der Supraglottis. *Laryngo-Rhino-Otol* 81: 820-821.
- [66] Paiva, M. B., Blackwell, K. E., Saxton, R. E., Bublik, M., Liu, C. D., Paiva Paolini, A. A., Calcaterra, T. C. und Castro, D. J. (2002): Nd:YAG Laser Therapy for Palliation of Recurrent Squamous Cell Carcinomas in the Oral Cavity. *Lasers in Surgery and Medicine* 31: 64-69.
- [67] Piepenburg, R., Bockisch, A., Hach, A., Steiner, H., Welkoborsky, H.-J., Kreuz, S., Mann, W. J. und Hahn, K. (1992): Bedeutung der Ganzkörper-Skelettszintigraphie im Rahmen des Staging von Malignomen im HNO-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otol*. 71: 605- 610.
- [68] Pradier, O., Eberlein, K., Weiss, E., Jackel, M. C. und Hess, C. F. (2001): Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin-C and 5-flourouracil for inoperable head and neck cancer. *The British Journal of Radiology* 74: 368-374.
- [69] Reidick, T., Merten H.-A. und Luhr, H.-G. (1992): Behandlungsergebnisse unterschiedlich therapierter Mundhöhlencarcinome. Retrospektive Untersuchung aus dem Patientengut der Kieferchirurgischen Abteilung (1978-1986) der Universität Göttingen. *Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilkd* 80: 359-364.
- [70] Remmert, S., Rottmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K. und Friedrich, H.-J. (2001): Lymphknotenmetastasierung bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 80: 27-35.

- [71] Reuther, J. F. und Kübler, N. R. (1999): Die Wiederherstellung des Unterkiefers. Therapeutisches Vorgehen nach Kontinuitätsverlust durch Entzündung, Trauma oder Tumor. Dt Ärztebl; 96: A-1054-1061.
- [72] Reuther, T., Posselt, N. K., Rabbels, J. und Kübler, A. C. (2006): Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Retrospektive Analyse der Therapieergebnisse und Überlebensraten bei neoadjuvanter, präoperativer Radiochemotherapie. MundKieferGesichtsChir 10: 18-29.
- [73] Robbins, K. T., Medina, J. E., Wolfe, G. T., Levine, P. A., Sessions, R. B. und Pruet, C. W. (1991): Standardizing neck dissection terminology. Arch Otolaryngol 117: 601-605.
- [74] Rogers, S. N., Lowe, D., Brown, J. S. und Vaughan, E. D. (2001): The relationship between length of stay and health-related quality of life in patients treated by primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 30: 209-215.
- [75] Rouvière, H. (1932): Anatomie des lymphatiques de l'homme. Masson et cie, Paris.
- [76] Sagowski, C., Kehrl, W., Hegewisch-Becker, S., Wenzel, S., Jaehne, M., Panse, J. und Nierhaus, A. (2000): Tumoroxygenierung unter kombinierter Ganzkörperhyperthermie und Polychemotherapie. Untersuchungen am Beispiel einer Rezidivkarzinoms der Mundhöhle. HNO 48: 949-954.
- [77] v. Scheel, J. und Wilms, H. (1999): Weiterentwicklung der intraarteriellen Chemotherapie. Laryngo-Rhino-Otol. 78: 28-30.
- [78] Scheer, M., Kübler, A. C., Manawi, N. N., Reuther, T. und Zöllner, J. E. (2005): Endosonographische Darstellung der Tumordicke von oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Einfluss auf die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen. MundKieferGesichtsChir 9: 282-289.
- [79] Schimming, R., Juengling, F. D., Althöfer, C. und Schmelzeisen, R. (2001): Diagnostik fraglicher Unterkieferinfiltrationen durch Plattenepithelkarzinome. 3-D-<sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT-Rekonstruktion und [<sup>18</sup>F]-Fluorid-PET-Untersuchung: diagnostischer Vorteil oder übertriebener Aufwand? HNO 49: 355-360.
- [80] Schmidt, M. und Hoppe, F. (2000): Molekularbiologische und immunhistochemische Prognosemarker bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. Eine Übersicht. Laryngo-Rhino-Otol 79: 719-729.
- [81] Schumacher, A., Volkenandt, M. und Koch, O. M. (1998): Zur ärztlichen Aufklärung von Patienten mit bösartigen Tumoren. Dtsch. Med. Wschr. 123, 573-576.
- [82] Shah, J. P., Strong, E., Spiro, R. H. und Vikram, B. (1981): Surgical grand rounds. Neck dissection: Current status and future possibilities. Clin Bull 11: 25-33.
- [83] Steiner, W. (2003): Irrwege in der Onkologie. Irrungen, Irrwege und Wege in der Diagnostik und Therapie von Tumoren der oberen Luft- und Speisewege in Klinik und Praxis. Laryngo-Rhino-Otol 2003 82: 764-765.
- [84] Tzadik, A., Gilbert, S. und Leonard, G. (1986): Mandibular Involvement by Oral Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope 96, 96-101.
- [85] Vogt, T. J., Mack, M. G. und Gstöttner, W. (2001): Kopf-Hals-Karzinom. Bildgebende Diagnostik. Onkologie 7: 477-490.

- [86] Wagner-Manslau, C., Kau, R., Herzog, M., Lenz, M., Auberger, T. und Becker, K. (1995): Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und im Therapiemonitoring von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *Otorhinolaryngol Nova* 5: 11-18.
- [87] Weber, A. und Tannapfel, A. (2002): Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2002 50: 35-42.
- [88] Weijers, M., Snow, G. B., Bezemer, P. D., van der Wal, J. E. und von der Waal, I. (2002): The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. *J Oral Pathol Med*: 31: 11-15.
- [89] Werner, J. A., Dünne, A. A. und Lippert, B. M. (2001): Die Neck Dissection im Wandel der Zeit. *Onkologie* 7: 522-532.
- [90] Wesley, L. H., Loree, T. R., Garcia, R. I., Maamoun, S., Marshall, D., Orner, J. B., Bakamjian, V. Y. und Shedd, D. P. (1997): Squamous Cell Carcinoma of the Floor of Mouth: A 20-Year Review. *Head & Neck*, August: 400-405.
- [91] Westhofen, M., Reichel, C. und Nadjmi, D. (1994): Die farbkodierte Duplexsonographie der Halslymphknoten. Stellenwert für die Indikation zu Halseingriffen. *Otorhinolaryngol Nova* 4: 285-291.
- [92] Wittekind, C., Weber, A. und Weidenbach, H. (2001): Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Onkologie* 7: 498-504.
- [93] Wolfensberger, M. (1989): Der Einfluss tumorpositiver Resektionsränder auf die Prognose beim Pflasterzellkarzinom von Mundhöhle, Pharynx und Larynx. *Laryngo-Rhino-Otol.* 68: 566-568.
- [94] Wustrow, T. P. U. (1998): Überlegungen zur simultanen Radio-Polychemotherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2: 92-94.
- [95] Youssefzadeh, S., Pamberger, P., Baumgartner, W., Becherer, A., Wachter, S. und Burian, M. (1999): Maligne Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx. *Radiologie* 39: 513-524.
- [96] Ziegler, H. und Stegmaier, C. (1996): Bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung in Deutschland. Entwicklungstrends der häufigsten Krebslokalisationen. *Onkologie* 19: 268-277.
- [97] Zieske, L. A., Johnson, J. T., Myers, E. N. und Thearle P. B. (1986): Squamous cell carcinoma with positive margins. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 865-866.

## **2. Beiträge in Büchern oder Sammelwerken**

- [98] Bosch, F. X. (1991): Was wissen wir heute über die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung maligner Tumoren? In: Maier, H. (Hrsg.): Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich. Berlin: Springer, 239-255.
- [99] Brehmer, D. und Laubert, A. (2003): Chirurgische Therapie bei Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinomen. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 90-110.

- [100] Haase, K. D. und Schilcher, R. B. (2003): Medikamentöse Therapie: Zytostatika, Antibiotika, Antiemetika, Analgetika. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 147-151.
- [101] Herberhold, C. und Werner, J. A. (1992): Physiologie und Pathophysiologie sowie klinische Bezüge des zervikalen Lymphsystems. In: Naumann, H. H. (Hrsg.): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Bd. II, Thieme: Stuttgart, 174-179.
- [102] Howaldt, H.-P., Kainz, M., Vorast, H. und Cappel, I. (1998): Prognostische Überlegungen zum Mundhöhlenkarzinom auf der Grundlage des DÖSAK-Registers. In: Esser, E. (Hrsg.): Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom. Prognose und Radikalität. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 03.06.1998, Osnabrück, 9-61.
- [103] Kainz, M., Bier, J. (1998): Chirurgische Aspekte des Outcome Research bei der Neck dissection. In: Esser, E. (Hrsg.): Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom. Prognose und Radikalität. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 03.06.1998, Osnabrück, 63-87.
- [104] Kainz, M. und Howaldt, H.-P. (1997): Zentralregister des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK). 8. Projektbericht. Gießen.
- [105] Klautke, G. und R. Fietkau (2003): Perkutane Radiotherapie und kombinierte Radiochemotherapie von Rezidivtumoren. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 111-121.
- [106] Knecht, R. (2003): Pathologische Aspekte des Tumorrezidivs. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 33-36.
- [107] Lerch, H. (2003): Nuklearmedizinische Diagnostik. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 56-63.
- [108] Lippert, B. M. und Werner, J. A. (2003): Klinische und endoskopische Verfahren. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 3-32.
- [109] Mohr, C. (1998): Ergebnisse der neoadjuvanten Radio-Chemotherapie. In: Esser, E. (Hrsg.): Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom. Prognose und Radikalität. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 03.06.1998, Osnabrück, 105-134.
- [110] Rahn, A. N. (2003): Behandlung von akuten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 181-197.
- [111] Rahn, R. (2003): Infektionen im Bereich der Mundhöhle und deren Prophylaxe. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-

Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 174-180.

[112] Riede, U.-N., von Herbay, A., Schäfer, H.-E., Krekeler, G. R. (1999): Digestorisches System. In: Riede, U.-N. und Schaefer, H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie. 4. Auflage, Stuttgart, New York: Thieme, 659-740.

[113] Röser, A. (2003): Bestrahlungsplanung. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 135-146.

[114] Roth, S. L., Döcker, R., Hartmann, A., Muskalla, K., Lammering G., Kreischer H., Fritze-meier, C. U. und Künzel, A. (2003): Brachytherapie. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 122-134.

[115] Schliephake, H. (2003): Chirurgische Therapie im Gesichtsschädelbereich. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 73-89.

[116] Schmelzeisen, R., Jundt, G. (1998): Entscheidungskriterien für die Spangen- bzw. Kontinuitätsresektion des Unterkiefers bei Mundhöhlenkarzinomen. In: Esser, E. (Hrsg.): Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom. Prognose und Radikalität. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 03.06.1998, Osnabrück, 89-103.

[117] Turowski, B. und Zanella, F. E. (2003): Radiologische Diagnostik und interventionelle Behandlung. In: Adamietz, I. A., Knecht, R., Laubert, A. und Schilcher, R. B. (Hrsg.): Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Diagnostik – Therapie – Pflege und soziales Umfeld. Stuttgart, New York: Schattauer, 37-55.

### **3. Dissertationen und Habilitationsschriften**

[118] Eßer, D. (1991): Das Oro- und Hypopharynxkarzinom aus heutiger Sicht. Medizinische Habilitation. Magdeburg.

[119] Ruttig, C. (1988): Vergleichende Untersuchung zur Metastasierung orolabialer Karzinome. Medizinische Dissertation. Cottbus.

[120] Tischendorf, L. (1990): Klinikbezogene retrospektive Studie zum Wandel von Prognose und prognostisch relevanter Faktoren operativ behandelter Mund-, Kiefer- und Gesichtstumoren zwischen 1948-1982. Medizinische Dissertation. Halle-Wittenberg.

[121] Werner, J. A. (1995): Untersuchungen zum Lymphgefäßsystem der oberen Luft- und Speisewege. Medizinische Habilitation. Kiel.

### **4. Internetquellen**

[122] AWMF online (2003): Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches, 12.05.03  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/hno-1671.htm>

[123] AWMF online – Onkologie: Prinzipien Strahlentherapie (Radioonkologie), 07.01.03  
[http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/on\\_radio.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/on_radio.htm)



[124] E. Klaschik: Grundlagen und Selbstverständnis der Palliativmedizin, 07.01.03  
<http://www.aerztetag.de/>

[125] R. Schimming: Übersicht: Tumorangiogenese – Stellenwert und Bedeutung beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Springer-Verlag 2002  
<http://link.springer.de/link/service/journals/10006/content.../s10006-002-0397-0ch100.htm>

### **5. Kongressdokumentation**

[126] Burkhardt, Arne (2005): Frühstadium des Mundhöhlenkarzinoms – bewährte und neue diagnostische Maßnahmen unter besonderer Berücksichtigung der Bürstenbiopsie. Interdisziplinäres Symposium. Onkologie und rekonstruktive Chirurgie von Kopf und Hals. Stuttgart.

[127] Hell, Berthold (2005): Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik von Tumoren. Interdisziplinäres Symposium. Onkologie und rekonstruktive Chirurgie von Kopf und Hals. Stuttgart.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät bekannt ist;
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe;
- dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Dr. Zenk, Prof. Dr. Döring: Hilfe bei Literatursauswahl, fachliche Beratung

Dr. Michael Mehlhorn: Programmierung

Susanne Mehlhorn: Hilfe bei der druckfertigen Form, Korrekturlesen

- dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde;
- dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen;
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe;
- dass ich weder die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Chemnitz, Datum

---

Annelie Mehlhorn